



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Efeito do Bisfenol A a Nível Vascular
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação

Nádia Alexandra Gomes de Oliveira

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Ignacio Verde Lusquiños
Coorientador: Prof.^a Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

Covilhã, Abril de 2016

Dedicatória

*“Desistir é para os fracos.
Errar e falhar é para os corajosos que pelo menos se atreveram a tentar!”*

***Com saudade,
Para o meu avô.***

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à cidade da Covilhã e às gentes de lá, por me terem recebido de um modo tão genuíno e alegre.

Agradeço à Universidade da Beira Interior, à Faculdade de Ciências da Saúde e ao Centro de Investigação em Ciências da Saúde por me terem proporcionado todas as condições de acesso a um ensino de excelência.

Ao meu orientador, Professor Doutor José Ignácio Verde Lusquiños, e Co-orientadora, Prof.^a Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira por me terem dado a oportunidade de fazer parte deste grupo de investigação, por se mostrarem sempre prestáveis e disponíveis, mas fundamentalmente pela paciência que tiveram comigo e por me terem proporcionado a oportunidade de ter uma experiência em laboratório. O meu muito obrigada!

A todas as minhas colegas de laboratório, mas em especial à Joana Feiteiro e à Regina Azevedo, agradeço por todo o apoio técnico e científico, por todos os momentos de trabalho, diversão, por toda a cumplicidade e companheirismo partilhados e por me terem sempre encorajado mesmo nos momentos em que parecia que tudo ia desabar.

Agradeço também a todos os meus amigos da Associação Académica da Universidade da Beira Interior, UBIPharma, C'a Tuna aos Saltos, *Praxis Ergo Sum* e Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia pela confiança depositada em mim e pelo companheirismo. Sei que levo de todas estas associações grandes amizades.

Não podia deixar de agradecer a todos os meus amigos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e a todos os outros externos a este. Sem vocês, esta jornada que agora termina, não tinha tido tanta graça. Obrigada a todos vocês pelos sorrisos, pelas lágrimas, pelos bons momentos, pelas memórias e pela alucinante experiência de vida académica que tive convosco a meu lado. Não tenho espaço para vos mencionar a todos, mas também não preciso de o fazer porque vocês sabem quem são.

Não podia deixar de agradecer às duas pessoas que tornaram tudo isto possível. Pai e mãe obrigada, do fundo do coração, por me apoiarem, encorajarem, ampararem e mesmo a uma grande distância, estarem sempre aí para mim. Não posso também deixar de agradecer ao meu maninho, cunhada, sobrinho, avó e estrelinha que zelam por mim e dão significado à palavra família.

Por último, mas não menos importante, agradeço à pessoa que preenche o meu coração, que sempre acreditou e me fez acreditar tudo era possível, que esteve a meu lado quando mais ninguém o fez. Para ti, meu amor, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

Este relatório foi elaborado como parte integrante do relatório de estágio do programa curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e é composto por três capítulos distintos: Capítulo I, que diz respeito à investigação, o Capítulo II descreve o meu estágio curricular em farmácia comunitária e o Capítulo III apresenta as atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar.

O Capítulo I referente à componente de investigação trata o efeito do bisfenol A (BPA) a nível vascular. O BPA é um composto orgânico amplamente utilizado na indústria de plásticos, nomeadamente em recipientes de armazenamento de comida, brinquedos, monómeros odontológicos e equipamentos médicos. Este estudo tem como objetivo analisar os efeitos do BPA nas propriedades contráteis de artérias umbilicais humanas. Recorrendo à técnica de banho de órgãos, anéis de artérias umbilicais humanas, sem endotélio, foram contraídos com serotonina (1 μ M) e histamina (10 μ M) e o efeito de diferentes concentrações de BPA (1nM - 100 μ M) foi analisado. Os resultados obtidos demonstraram que o BPA induz relaxamento da artéria umbilical humana de forma dependente da concentração. Concentrações mais elevadas (50nM, 100nM, 1 μ M, 10 μ M e 100 μ M) provocaram maiores percentagens de relaxamento, enquanto, concentrações mais baixas (1nM e 10nM) induziram um relaxamento menor.

Foi também estudado o efeito do BPA na expressão de proteínas envolvidas no processo contráctil, recorrendo ao qPCR. Constatou-se que a incubação com diferentes concentrações de BPA (0,002-20 μ M) diminuiu a expressão da subunidade alfa dos canais BK_{Ca} e do NPRA.

Em suma, os resultados obtidos mostram que este disruptor endócrino induz um efeito rápido que consiste na vasodilatação da AUH. Concluiu-se também que o BPA tem efeitos genómicos que podem contribuir para modificar a resposta contráctil da AUH.

O Capítulo II está relacionado com o estágio em Farmácia Comunitária realizado em Avenida Farmácia, no Fundão, entre 26 de janeiro e 17 de abril de 2015, sob a orientação da Dra. Anabela Rodrigues. Este capítulo descreve as atividades realizadas durante este período, descrevendo o funcionamento da farmácia comunitária e as tarefas e responsabilidades atribuídas ao farmacêutico. Durante o meu estágio foi-me dada uma grande autonomia na realização de tarefas, que acabou por ser muito relevante para o desenvolvimento de todas as atividades do farmacêutico, essenciais para o meu futuro.

O Capítulo III refere-se às atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Hospitalar, que teve lugar nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 20 de abril e 12 de junho, sob a orientação da Dra. Olímpia Fonseca. Este capítulo descreve as várias áreas onde se integra o farmacêutico hospitalar.

Palavras-chave

Artéria umbilical humana, bisfenol A, vasodilatação, canais iônicos, farmácia comunitária, farmácia hospitalar.

Abstract

This report was prepared as part of the traineeship of the Pharmaceutical Sciences master's degree program and consists of three distinct chapters: Chapter I which concerns research, Chapter II describes my professional internship in community pharmacy and Chapter III describes the activities developed during the traineeship in hospital pharmacy.

Chapter I refers to the research component, related to the effect of bisphenol A in vascular system. BPA is an organic compound widely used in plastics industry, including food container, toys, dental monomers and medical equipment. The present study aims to analyse the effects of BPA on contractile properties in human umbilical arteries. Using standard organ bath techniques, rings of human umbilical arteries without endothelium were contracted by serotonin (1 μ M) and histamine (10 μ M) and the effect of different concentrations of BPA (1nM - 100 μ M) was analyzed. The results showed that BPA induces relaxation a concentration-dependent way. The higher concentrations of BPA (50nM, 100nM, 1 μ M, 10 μ M and 100 μ M) induced higher levels of relaxation and the lower concentrations (1nM and 10nM) induced a smaller relaxation.

The effect of BPA on the expression of different protein involved in the contractile activity was also studied using Real-time PCR. The incubation with BPA (0,002-20 μ M) decreased the expression of alpha subunit of the BK_{Ca} channels and also decreased the expression of NPRA.

In summary, the results show that this endocrine disruptor induces a rapid effect consisting in vasorelaxation. Moreover, this study also shows that BPA also have genomic effects that can contribute to modify the contractile vascular response of human umbilical artery.

Chapter II is related to the internship in community pharmacy held in Avenida Pharmacy, in Fundão, between January 26th and April 17th of 2015, under the guidance of Dra. Anabela Rodrigues. This chapter describes the activities undertaken during this period, describing the functioning of community pharmacy and the tasks and responsibilities assigned to the pharmacist. During my traineeship I was given a lot of autonomy in performing almost tasks and it was very important for the development of all pharmaceutical skills essential to my future.

Chapter III describes the activities developed during the internship in Hospital Pharmacy that took place in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, between April 20th and June 12th, under the guidance of Dra. Olímpia Fonseca. This chapter describes the various areas where it integrates the hospital pharmacist.

Keywords

Human umbilical artery, bisphenol A, vasorelaxation, ionic channels, community pharmacy, hospital pharmacy

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo I - Efeito do Bisfenol A a Nível Vascular	1
1. Introdução	1
1.1. O cordão umbilical	1
1.2. O tecido muscular liso	4
1.3. Proteínas envolvidas no processo contráctil	6
1.4. Canais iónicos	8
1.5. Mecanismos envolvidos no tónus vascular	11
1.6. Guanosina monofosfato cíclica (GMPC)	13
1.7. Bisphenol A	16
2. Materiais e métodos	19
2.1. Preparação do tecido	19
2.2. Cultura de células	19
2.3. Tratamento com BPA	20
2.4. Extração do RNA total	21
2.5. Síntese de DNA complementar	22
2.6. PCR convencional	22
2.7. PCR em tempo real	23
2.8. Técnica de banho de órgãos	24
2.9. Análise estatística	25

3. Objetivos	25
4. Resultados	26
4.1. Análise da contractilidade das AUH	26
4.2. Análise da expressão de mRNA.....	27
5. Discussão.....	29
6. Conclusões e perspectivas futuras.....	31
7. Bibliografia	32
Capítulo II - Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária: Farmácia Avenida (Fundão)	43
1. Introdução	43
2. A Farmácia Avenida	43
2.1. Instalações, horário e equipamento.....	43
2.2. Recursos humanos	46
2.3. Sistemas Informáticos.....	47
2.4. Informação e Documentação Científica	48
3. Armazenamento e aprovisionamento	49
3.1. Encomendas	49
3.2. Receção de encomendas	50
3.3. Reclamações e devoluções.....	51
3.4. Armazenamento	51
3.5. Gestão dos prazos de validade	52
4. Interação farmacêutico-medicamento-utente	53
4.1. Farmacovigilância	53
4.2. Valormed	54
5. Dispensa de Medicamentos.....	54
5.1. Prescrição Médica	55
5.2. Automedicação e indicação farmacêutica	60
6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	61
6.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	61
6.2. Produtos para alimentação especial e dietética	61
6.3. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	62

6.4.	Produtos e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).....	63
6.5.	Dispositivos médicos	63
7.	Preparação de medicamentos manipulados.....	64
8.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	66
8.1.	Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos.....	67
8.2.	Formação e Educação da População	70
9.	Contabilidade e gestão	70
9.1.	Gestão e Formação contínua dos recursos humanos	70
9.2.	Receituário e Faturação	70
10.	Conclusão	72
11.	Bibliografia	73
Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (Covilhã)		75
1.	Introdução	75
2.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	75
2.1.	Seleção de medicamentos	75
2.2.	Aquisição de medicamentos	76
2.3.	Recepção dos produtos farmacêuticos.....	77
2.4.	Armazenamento	77
3.	Distribuição	79
3.1.	Distribuição tradicional.....	79
3.2.	Distribuição por reposição de stocks nivelados	80
3.3.	Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis™</i>	81
3.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	81
3.5.	Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório	85
3.6.	Medicamentos sujeitos a circuitos especiais: Hemoderivados e Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos	87
4.	Farmacotecnia	91
4.1.	Nutrição Parentérica e outras soluções estéreis	92
4.2.	Preparação de Citotóxicos	94
4.3.	Preparação de manipulados não estéreis	97

4.4. Reembalagem	98
5. Farmácia Clínica	100
5.1. Acompanhamento da visita clínica	100
5.2. Farmacocinética clínica	101
5.3. Farmacovigilância	101
5.4. Ensaaios clínicos.....	102
5.5. Informação do medicamento	103
6. Prevenção do risco associado ao medicamento	105
7. Comissões Técnicas.....	106
8. Conclusão	106
9. Bibliografia.....	108
Anexo I - <i>Poster</i> exposto no IV Encontro Nacional de Pós-graduados em Ciências Biológicas, em Aveiro e no X Annual CICS-UBI Symposium 2015	110
Anexo II - <i>Abstract</i> publicado na revista CAPTAR.....	111
Anexo III - APRESENTAÇÃO oral levada a cabo no <i>I Congress in Health Sciences Research</i> 112	
Anexo IV - Certificado de comunicação oral do <i>I Congress in Health Sciences Research</i> ...	115
Anexo V - Documentação relativa à preparação do manipulado veterinário pomada de Ciclosporina a 3%	116
Anexo VI - Cartaz de divulgação do rastreio de Diabetes Mellitus.....	119
Anexo VII - Apresentação sobre a Diabetes Mellitus.....	120
Anexo VIII - Caso Clínico número 1	122
Anexo XIX - Caso Clínico Número 2	123
Anexo X - Tabela referente às bolsas de nutrição parentérica preparadas no decorrer do estágio em farmácia hospitalar	124
Anexo XI - Tabela referente às bolsas de nutrição parentérica preparadas no decorrer do estágio em farmácia hospitalar	130

Lista de Figuras

Figura 1 – Representação esquemática do cordão umbilical humano e da sua estrutura helicoidal anti-horária.

Figura 2 – Corte histológico transversal do cordão umbilical humano.

Figura 3 – Representação esquemática das diferentes camadas que constituem a artéria.

Figura 4 - Características ultraestruturais das CML.

Figura 5 - Representação esquemática da sGC.

Figura 6 - Representação esquemática da molécula de BPA e de alguns dos materiais que contém este composto.

Figura 7 - Efeito do BPA na contração induzida por 5-HT e His em AUH.

Figura 8 - Efeito do BPA na expressão do mRNA de sGC, NPRA, PKG, subunidade $Ca_v1.2$ e subunidades α e β dos BK_{Ca} nas HUASMC.

Figura 9 - Fachada da entrada da FA.

Figura 10 - Área de atendimento ao público da FA.

Figura 11 - Bloqueador de canais de cálcio (*manidipine*) comercializado em França.

Figura 12 - Armário para armazenamento de medicamentos.

Figura 13 - Armazém do piso inferior da FA.

Figura 14 - Laboratório da FA.

Figura 15 - Manipulação das cápsulas moles de ciclosporina necessárias à preparação da pomada oftálmica de ciclosporina 3%.

Figura 16 - Gabinete de atendimento ao utente.

Figura 17 - Exemplos de sinalética usada no CHCB.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Soluções utilizadas na realização do estudo.

Tabela 2 - Primers utilizados para qPCR.

Tabela 3 - Requisitos dos MEPs de envio obrigatório ao INFARMED, I.P.

Tabela 4 - Valores de referência (mmHg) para a PA.

Tabela 5 - Valores de Referência para a Glicémia (mg/dl).

Lista de Acrónimos

5-HT	Seretonina
AIM	Autorização de introdução no mercado
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
ANF	Associação nacional das farmácias
ANP	Péptido natriurético auricular
AO	Assistente operacional
ATP	Adenosina trifosfato
ATPase	Adenosina trifosfatase
AUE	Autorização de utilização especial
AUH	Artéria umbilical humana
BK_{Ca}	Canais de potássio ativado por cálcio de elevada condutância
BNP	Péptido natriurético do cérebro
BPA	Bisfenol A
BPF	Boas práticas farmacêuticas
CaM	Calmodulina
CCF	Centro de conferência de faturas
CDV	Doenças cardiovasculares
CEDIME	Centro de documentação e informação do medicamento
CFT	Comissão de farmácia e terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CML	Células do músculo liso vascular
CMPEM	Código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos
CNP	Péptido natriurético do tipo C
CO	Monóxido de carbono
CPLV	Câmara de fluxo laminar vertical
DAG	Diacylglicerol
DCI	Denominação comum internacional

DHP	Di-hidropiridina
DIDDU	Distribuição individual diária em dose unitária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNAc	DNA complementar
dNTPs	Nucleótidos
Em	Potencial de membrana em repouso
F-actina	Actina filamentosa
FA	Farmácia Avenida
FDS	<i>Fast dispensing system</i>
FEFO	First expired, first out
FGP	Fomulário galénico português
FHM	Formulário hospitalar do medicamento
FIFO	<i>First in, first out</i>
G-actina	Actina globular
GFT	Guia farmacoterapêutico
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
GTP	Guanosina trifosfato
GTPase	Guanosina trifosfatase
HCG	Gonodotrofina coriônica humana
HEPA	<i>Hight efficacy particulate air</i>
His	Histamina
HTA	Hipertensão arterial
HUASMC	Células do músculo liso da artéria umbilical humana
INFARMED	Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde
K_{ATP}	Canais de potássio sensíveis ao ATP
K_{Ca}	Canais de potássio ativados pelo cálcio
K_{IR}	Canais de potássio <i>inward-rectifier</i>
K_V	Canais de potássio operados por voltagem
HVA	Canais de cálcio ativados por alta voltagem

IK_{Ca}	Canais de potássio ativado por cálcio de condutância intermedia
IP3	Inositol 1,4,5-trofosfato
LASA	<i>Look alike, sound alike</i>
L-VOCC	Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L
LVA	Canais de cálcio ativados por baixa voltagem
MCC	Meio de cultura completo
MEPs	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MLC₂₀	Cadeia leve reguladora da miosina
MLCK	Proteína cinase das cadeias leves da miosina
MLCP	Fosfatase das cadeias leves da miosina
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
mRNA	RNA mensageiro
MSAR	<i>Medical Packing Inc, Auto-Print™ Unit Dose Packing Systems</i>
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MUV	Medicamentos de uso veterinário
NO	Óxido nítrico
NP	Nutrição parentérica
NPRA	Recetor do péptido natriurético A
NPRB	Recetor do péptido natriurético B
NPRC	Recetor do péptido natriurético C
NPRs	Recetores de péptidos natriuréticos
NPs	Péptidos natriuréticos
OTC	<i>Over-the-counter</i>
PA	Pressão arterial
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDA	<i>Personal digital assistant</i>
pGC	Guanilil ciclase particular ou membranar
PIC	Preço inserido na cartonagem
PKA	Proteína cinase dependente do AMPc

PKC	Proteína cinase C
PKG	Proteína cinase dependente GMPc
PLC	Fosfolipase C
PMCA	Cálcio ATPase da membrana plasmática
PRMs	Problemas relacionados com os medicamentos
PSS	Solução salina fisiológica estéril
PVP	Preço de venda ao público
qPCR	<i>Quantitative Polymerase chain reaction</i>
RAMs	Reações adversas aos medicamentos
RCMs	Resumos das características dos medicamentos
RhOGEF	<i>Guanine nucleotide Exchange factor</i>
RMNs	Resultados negativos associados à medicação
RNA	Ácido ribonucleico
RNA_t	Ácido ribonucleico total
ROC	Canais de cálcio independentes de voltagem operados por receptores
ROCK	Proteína cinase dependente da RhoA
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SA	Serviços administrativos
SAC	Canais de cálcio independentes de voltagem ativados por <i>stress</i> físico
SAM	Sistema de apoio ao médico
SC	Serviços clínicos
SERCA	Cálcio ATPase do retículo sarco-plasmático
SF	Serviços Farmacêuticos
sGC	Guanilil ciclase solúvel ou citosólica
SIGM	Sistema integrado de gestão do medicamento
SK_{Ca}	Canais de potássio ativado por cálcio de baixa condutância
SLH	Serviços de logística hospitalar
SNF	Serviço nacional de farmacovigilância
SNS	Serviço nacional de saúde

SOC	Canais de cálcio independentes de voltagem operados por depósitos intracelulares
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica
T-VOOC	Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo T
UAVC	Unidade de acidentes vasculares cerebrais
UCAD	Unidade de cuidados agudos diferenciados
UCI	Unidade de cuidados intensivos
VALORMED	Sociedade gestora de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso
VMER	Viatura médica de emergência e reanimação
VOCC	Canais de cálcio dependentes de voltagem

Capítulo I - Efeito do Bisfenol A a Nível Vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1. O CORDÃO UMBILICAL

O cordão umbilical é o único órgão que morre quando a vida se inicia, sendo uma das estruturas mais relevantes do período feto-placentário. Permite a comunicação entre o feto e a placenta, desempenhando uma função fundamental na vida extrauterina (1). Esta estrutura embrionária tem normalmente 1 a 2 cm de diâmetro e o seu comprimento pode variar entre 50-60 cm (1). Cordões excessivamente curtos (<30 cm) estão, frequentemente, associados a malformações fetais e potenciam o descolamento prematuro da placenta (2). Por outro lado, cordões longos (>65 cm) podem induzir abortos espontâneos, assim como morte fetal por hipoxia ou anoxia, provocadas pelo enrolamento ou torção do mesmo (2).

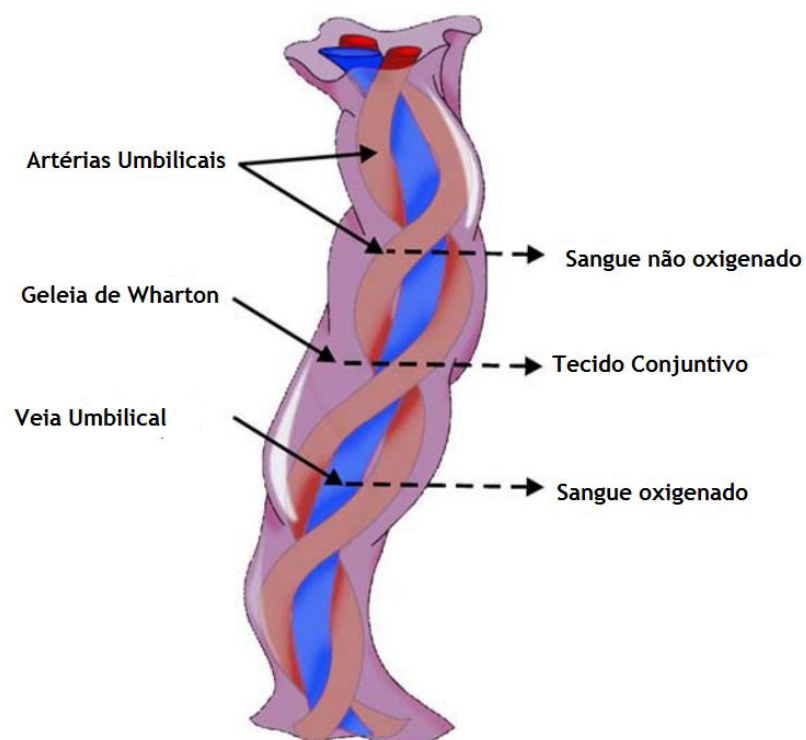


Figura 1. Representação esquemática do cordão umbilical humano e da sua estrutura helicoidal anti-horária. As artérias umbilicais, transportadoras de sangue não oxigenado e a veia onde circula sangue oxigenado, envolvidas pela Geleia de Wharton constituída maioritariamente por tecido conjuntivo. Adaptado de (3).

O cordão apresenta estrutura helicoidal (Figura 1), caracterizada pelo enrolamento em espiral dos vasos sanguíneos que o constituem (2). Este enrolamento dá-se no sentido anti-horário e ocorre através de fenómenos ainda desconhecidos (2). O cordão umbilical é um órgão flexível, de cor esbranquiçada e brilhante, revestido por epitélio simples derivado do âmnio (2). O componente maioritário do cordão é a Geleia de Wharton, que é responsável pelo aspeto gelatinoso (Figura 1). Esta rodeia os vasos sanguíneos fetais e acredita-se que tem como finalidade a evicção da compressão, torção e flexão dos mesmos. A Geleia de Wharton é constituída por células de tecido conjuntivo suportadas por uma matriz de base amorfa, composta por proteoglicanos, como o ácido hialurónico, e vários tipos de colagénio (4).

Além de todos os constituintes referidos, o cordão umbilical contém duas artérias e uma veia (Figuras 1 e 2) (2). A veia umbilical transporta sangue oxigenado proveniente da placenta e as artérias transportam sangue pouco oxigenado no sentido inverso. O calibre mais reduzido das artérias (3mm) em relação à veia (6mm) permite a sua distinção (2).

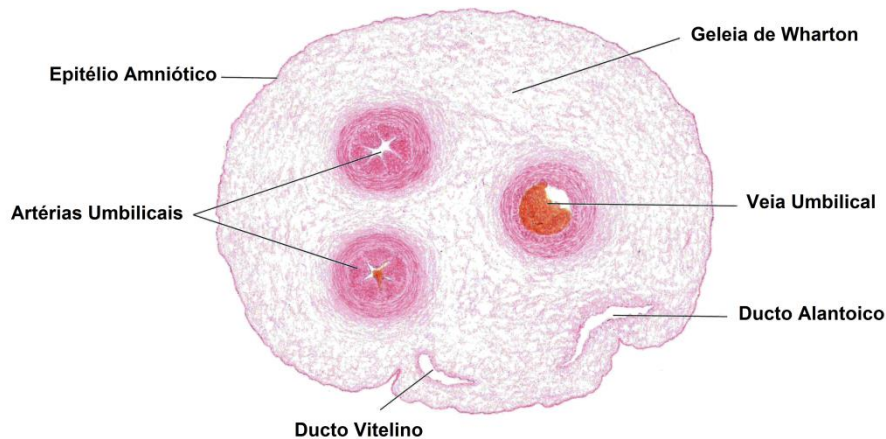


Figura 2. Corte histológico transversal do cordão umbilical humano, no qual se podem observar as duas artérias umbilicais e a veia umbilical envolvidas pela Geleia de Wharton. É ainda possível observar os Ductos Alantoico e Vitelino e o Epitélio Amniótico. Adaptado de (5).

1.1.1. As Artérias Umbilicais Humanas

À exceção dos capilares e vénulas, as paredes dos vasos sanguíneos são, na generalidade, constituídas por três camadas distintas. A espessura relativa e a composição de cada camada podem variar com o diâmetro e tipo de artéria. A partir do lúmen para a parede exterior dos vasos sanguíneos, as camadas são: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia (ou túnica externa) (Figura 3) (6).

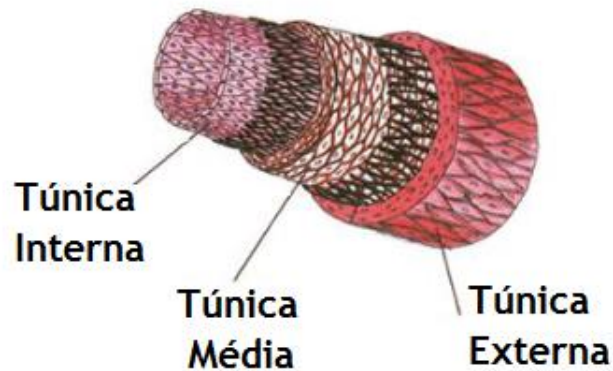


Figura 3. Representação esquemática das diferentes camadas que constituem a artéria. Da camada mais interna para a periferia podem observar-se a túnica interna, média e externa. Adaptado de (7).

A túnica íntima é composta por uma fina camada de endotélio e tecido conjuntivo, tendo como funções o controlo da permeabilidade e a regulação do tónus vascular. O endotélio deteta alterações hemodinâmicas e recebe estímulos químicos da corrente sanguínea, transmitindo-os às células do músculo liso (CML) (5, 8).

Segue-se a túnica média, formada por CML com um núcleo central único e forma alongada (20-500 μm), com maior espessura no centro (2-5 μm) do que nas extremidades (6, 9). As células que compõem esta camada são responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo, através da sua contração ou relaxamento (6).

Por sua vez, a túnica adventícia é composta por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição dos tecidos constituintes das várias túnicas, designados por *vasa vasorum* (6, 10).

O sistema arterial, responsável pelo fluxo e aporte de sangue aos órgãos do corpo humano, é formado por vasos de grande, médio e pequeno calibre, dependendo do seu diâmetro. A elasticidade destas artérias permite-lhes contrair ou dilatar, consoante a fase do ciclo cardíaco. A contração ocorre na fase de sístole e o relaxamento em diástole. Cada uma destas confere valores de pressão arterial relativamente alta, oscilando entre valores máximos e mínimos, respetivamente. Partindo da artéria aorta até aos capilares é observável uma diminuição do diâmetro das artérias, bem como da quantidade de fibras elásticas que as compõem. Contrariamente, existe um acréscimo progressivo da quantidade de CML. O sistema venoso é também formado por veias de diferentes calibres, responsáveis pelo retorno do sangue ao coração. Contrariamente às artérias, as paredes das veias têm propriedades elásticas bastante reduzidas e, por isso, expandem e acomodam grandes quantidades de sangue (6).

A artéria umbilical humana (AUH) é classificada como uma artéria muscular de calibre médio, com diâmetro 1-10 mm (11). A túnica íntima tem uma única camada de células endoteliais que está em contacto direto com a camada muscular. A túnica média é constituída por duas camadas de CML, uma interna e outra externa aos feixes musculares, dando origem às membranas interna elástica e externa elástica, respetivamente (11). A primeira separa a túnica média da íntima e as CML que a constituem estão dispostas longitudinalmente na camada mais interna, já na camada mais externa estão dispostas de forma circular (11). A AUH não possui túnica adventícia, sendo a sua função desempenhada pela Geleia de Wharton, que devido à sua rigidez característica contribui para o suporte estrutural e prevenção da hiperdistensão dos vasos sanguíneos do cordão. Devido à ausência de uma camada adventícia distinta, a AUH não possui *vasa vasorum* (5, 12).

Os mecanismos que regulam o estado contráctil da AUH são essenciais na troca de nutrientes e oxigénio entre o feto e a placenta (13). Uma vez que os vasos sanguíneos umbilicais não possuem fibras nervosas, o controlo do fluxo sanguíneo umbilical depende exclusivamente de substâncias vasoativas, como são exemplo as prostaglandinas, a serotonina e a histamina, libertadas localmente ou na circulação sanguínea, como é o caso dos iões de cálcio (Ca^{2+}) e potássio (K^+) (13).

1.2. O TECIDO MUSCULAR LISO

Geralmente, o tecido muscular liso é constituído por aglomerados de células fusiformes designadas CML. Este serve de revestimento aos órgãos internos ocos, como por exemplo os intestinos, bexiga, vesícula biliar e, ainda, vasos sanguíneos de grande e médio calibre, desempenhando funções essenciais na regulação do diâmetro dos mesmos. A atividade contráctil deste tipo de tecido é involuntária e ocorre muito lentamente. No entanto, é capaz de gerar e manter tensão por longos períodos de tempo (5, 14).

As CML são as responsáveis pela contração do tecido muscular liso, contendo no seu citoplasma filamentos de actina, miosina e intermédios (15, 16). Como outros tipos de células, têm, ainda, a capacidade de alterar reversivelmente o seu fenótipo, como resposta a alterações provocadas por estímulos locais (15). A atividade contráctil destas células permite-lhes alterar o diâmetro luminal dos vasos sanguíneos, regulando a pressão sanguínea. Desempenham um papel fundamental na morfogénese dos vasos sanguíneos e exibem grandes índices de proliferação, migração e produção de componentes da matriz extracelular, por exemplo, colagénio, elastina e proteoglicanos. Assim, quando ocorre uma lesão vascular, estas células aumentam drasticamente o seu metabolismo, contribuindo para uma reparação primária, e essencial, do dano causado (15). Apesar das vantagens associadas ao elevado grau de plasticidade típico, o aumento da predisposição a estímulos ambientais anormais que podem levar a uma mudança fenotípica adversa é uma clara desvantagem (15).

O fenótipo das CML é determinante na morfologia das mesmas, apresentando dois fenótipos diferentes (contrátil e sintético), tal como exemplificado na Figura 4 (17, 18). Os marcadores proteicos comumente utilizados para identificar os fenótipos são: α -actina do músculo liso, cadeia pesada da miosina do músculo liso, SM22- α , SM-calponina, h-caldesmona, smoothlina, telokina, meta-vinculina e desmina. Grande parte destas proteínas está envolvida na contração celular, ou fazem parte da estrutura do aparelho contrátil, estando maioritariamente presentes no fenótipo contrátil. Quando se verifica uma diminuição progressiva nos níveis de expressão destas proteínas, encontra-se presente o fenótipo sintético. As proteínas predominantemente presentes no fenótipo sintético são a proteína de ligação ao retinol celular e a isoforma β não muscular da cadeia pesada da miosina (17, 18).

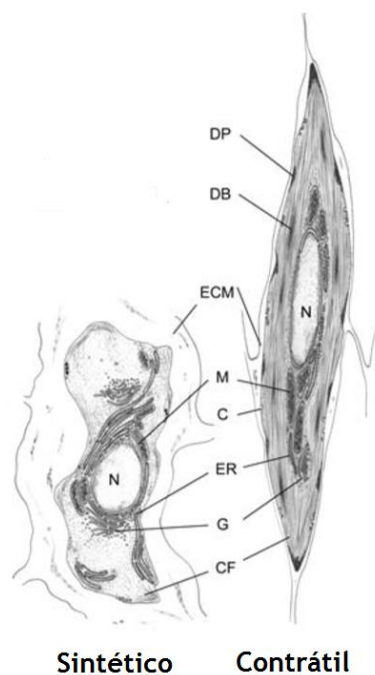


Figura 4. Caraterísticas ultraestruturais das CML com fenótipo sintético à esquerda e contrátil à direita. **DP** - Placa Densa; **DB** - Corpo Denso; **ECM** - Matriz Extracelular; **M** - Mitocôndria; **C** - Cavéolas; **ER** - Retículo Endoplasmático; **G** - Complexo de Golgi; **CF** - Filamentos Contráteis; **N** - Núcleo. Adaptado de (17).

As CML com fenótipo contrátil têm uma morfologia alongada e fusiforme, enquanto as que têm fenótipo sintético são menos alongadas e a sua forma é semelhante à de um paralelepípedo (morfologia epitelióide ou rombóide). O fenótipo sintético, como o nome indica, possui uma elevada taxa de síntese proteica, bem como um elevado número de organelos que a possibilitam. As células sintéticas apresentam taxas de crescimento mais elevadas e maior atividade migratória, quando comparadas com as contráteis. As proteínas produzidas nas primeiras são posteriormente substituídas por filamentos contráteis nas

segundas (17). Quando ocorre uma lesão ao nível dos vasos arteriais, as CML modificam o seu estado contráctil para o sintético (17).

O maior entrave ao sucesso de uma cultura primária de células do músculo liso vascular é o polimorfismo apresentado. Porém, alguns autores demonstraram que após 24 horas em meio sem soro, estas expressam principalmente o fenótipo contráctil (19, 20).

1.3. PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NO PROCESSO CONTRÁCTIL

As células do tecido muscular liso possuem três tipos de filamentos, os filamentos grossos constituídos na sua maioria por miosina, os filamentos finos ricos em actina e os filamentos intermédios formados por vimentina. Relativamente aos de actina, concentram-se nos corpos densos da célula, dispostos de modo irregular no citoplasma e na membrana plasmática. Os de miosina são em menor número e encontram-se dispostos entre os filamentos finos, mas não estão em contacto com os corpos densos. Já os intermédios não possuem nenhuma proteína contráctil associada, estando ligados ao esqueleto celular (11, 21-23).

1.3.1. Filamentos finos

Este tipo de filamentos possui um calibre variável entre 6-8nm e são compostos maioritariamente por actina filamentosa (F-actina), formada por uma cadeia linear de subunidades de actina globular (G-actina), associada a três proteínas (tropomiosina, caldesmona e calponina) (24).

Existem quatro isoformas da actina presentes no músculo liso. A α -actina é expressa nos músculos esquelético, cardíaco e liso. Já as isoformas β -actina e γ -actina são expressas tanto em células musculares como não musculares. A α -actina e γ -actina são conhecidas como isoformas contrácteis. As duas isoformas não-musculares, conhecidas como isoformas citoplasmáticas, ou seja, do citoesqueleto, são as beta e gama actina (25). A α -actina e a γ -actina associam-se à miosina e à caldesmona e participam no mecanismo da contração. Por sua vez, a β -actina está associada à calponina e tem um papel determinante na estrutura das CML (26).

A tropomiosina é uma proteína constituída por duas cadeias polipeptídicas enroladas em forma de hélices alfa para formar filamentos que correm ao longo do microfilamento de F-actina, e desempenha uma função determinante na interação actina-miosina. Esta proteína liga-se à actina e impede a ligação actina-miosina, bloqueando o sítio de ligação da mesma. A troponina é um complexo de 3 subunidades (dispostas de forma descontínua ao longo do microfilamento) que se une à tropomiosina e permite a ligação dos iões Ca^{2+} à actina (26).

A caldesmona é uma proteína com capacidade de ligação à actina, tropomiosina, miosina e calmodulina (CaM). Foram identificadas até agora duas isoformas da caldesmona: h-caldesmona e l-caldesmona, mas apenas a isoforma h-7 caldesmona é expressa nas CML

vasculares diferenciadas. Sugere-se então que esta proteína esteja envolvida na contração do músculo liso, atuando como proteína reguladora do mecanismo contráctil (26).

A calponina é uma proteína que interage com a F-actina, miosina, tropomiosina e com proteínas de ligação ao Ca^{2+} . Esta inibe a atividade Adenosina Trifosfatase (ATPase) da miosina, bem como o movimento dos filamentos de actina sobre a miosina, *in vitro* (27, 28).

1.3.2 Filamentos grossos

Os filamentos grossos têm 15-18nm de diâmetro e são compostos por miosina. Esta é uma ATPase que se movimenta ao longo da actina e, dependendo da presença de adenosina trifosfato (ATP), é responsável pela contração muscular. É composta por duas cadeias pesadas, um par de cadeias leves alcalinas não fosforiláveis e duas cadeias leves reguladoras. O dímero de cadeias pesadas possui na extremidade C-terminal uma longa cauda ou bastão formado por duas hélices alfa e na extremidade N-terminal duas “cabeças globulares”. A “cabeça” contém propriedades ATPase, sendo ativada pela actina. A miosina transforma a energia química armazenada na forma de ATP, em trabalho mecânico associado à contração muscular, sendo, por isso, considerada uma proteína motora. O “pescoço”, que regula a atividade da “cabeça” liga-se à CaM e a “cauda” contém sítios de ligação que determinam se a molécula se vai ligar à membrana plasmática ou a outras caudas para formar um filamento grosso (29).

1.3.3 O Ciclo das pontes cruzadas

O modelo contráctil do ciclo das pontes cruzadas é comum a todos os tipos de músculo. No entanto, o mecanismo de ativação da contratilidade dos vários tipos de músculos difere entre eles (22, 30). No músculo esquelético, a interação actina-miosina e o ciclo das “pontes cruzadas” começa com a ligação do Ca^{2+} à subunidade C da troponina. Dado que o músculo liso não expressa troponina, a função desta é desempenhada pela CaM que está presente em abundância neste tipo de músculo.

A CaM é uma proteína solúvel de pequenas dimensões e cuja principal característica se prende com o facto de esta se ligar ao Ca^{2+} e interagir com um conjunto heterogéneo de proteínas alvo. Esta proteína possui uma estrutura tridimensional em forma de haltere, constituída por três domínios: os domínios globulares amino e carboxil terminais e um domínio flexível que une os dois domínios globulares (31-33).

O mecanismo contráctil inicia-se pela ligação do Ca^{2+} à CaM e pela formação do complexo $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$. O complexo $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ liga-se à proteína cinase das cadeias leves da miosina (MLCK) e ativa-a. A MLCK é uma proteína cinase de serina/treonina, da qual se conhecem três isoformas (34). O complexo $\text{Ca}^{2+}\text{-CaM-MLCK}$ fosforila as cadeias leves reguladoras da miosina

(MLC₂₀), permitindo que a miosina adenosina trifosfatase seja ativada pela actina, ocorrendo contração do músculo liso vascular, como resultado da interação entre a actina e a miosina (32, 35, 36). A desfosforilação da MLC₂₀ conduz à desativação do mecanismo contráctil e está a cargo da fosfatase de serina/treonina do tipo I, a fosfatase da cadeia leve de miosina (MLCP) (37).

1.4. CANAIS IÓNICOS

1.4.1. Canais de Cálcio

O Ca²⁺ é um catião que desempenha um papel essencial em vários processos celulares, como a transcrição genética, a contração muscular e a proliferação celular. A concentração de Ca²⁺ no interior das CML é regulada pela interação de diversos processos que aumentam ou diminuem a concentração intracelular do mesmo (38).

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da concentração de Ca²⁺ no meio intracelular envolvem vários tipos de canais de Ca²⁺ localizados na membrana plasmática, que podem ser dependentes ou independentes de voltagem (38, 39). Os canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem (VOCC) dividem-se em dois tipos: tipo L (L-VOCC) que regulam o processo contráctil e são a principal via de entrada de Ca²⁺, e os tipo T (T-VOCC) que estão principalmente envolvidos na regulação da proliferação celular (40). Quanto aos canais de Ca²⁺ independentes de voltagem, estes incluem os canais operados por recetores (ROC) que são regulados pela interação agonista/recetor; os canais de Ca²⁺ operados por depósitos intracelulares (SOC) que são ativados pela libertação do Ca²⁺ das reservas intracelulares e, por fim, os canais de Ca²⁺ ativados por *stress* físico (SAC) exercido sobre a membrana. Todos estes canais de Ca²⁺ independentes de voltagem estão situados na membrana plasmática e estão envolvidos na regulação do tónus vascular (39, 41-43). A remoção do Ca²⁺ do citoplasma para os depósitos intracelulares está a cargo da Ca²⁺ ATPase do retículo sarco-endoplasmático (SERCA), enquanto a depleção para o meio extracelular é da responsabilidade da Ca²⁺ ATPase da membrana plasmática (PMCA) e do permutador Na⁺/Ca²⁺ (40).

Os VOCC são essenciais nos mecanismos contráteis do coração, músculo-esquelético e células do músculo liso, incluindo as CML vasculares e desempenham um papel central na regulação do tónus vascular, através de alterações no potencial de membrana (44). A sua primeira classificação baseou-se em propriedades básicas eletrofisiológicas e farmacológicas. Constatou-se que alguns canais de Ca²⁺ necessitavam apenas de uma pequena despolarização para serem ativados, enquanto outros necessitavam de uma despolarização maior para abrirem. De acordo com este critério os canais de Ca²⁺ foram divididos em canais ativados por alta voltagem (HVA) e os ativados por baixa voltagem (LVA). A ativação dos canais HVA ocorre a partir dos -20mV, enquanto a ativação dos canais LVA ocorre em potenciais de membrana baixos (-60mV). Os canais do tipo-L pertencem à família dos canais HVA, já os canais do tipo-

T pertencem à família dos canais LVA, sendo estes os únicos membros dessa mesma família (40, 45-47).

Em termos estruturais, os VOCC são compostos por 4 subunidades diferentes: a subunidade principal α_1 , e as subunidades auxiliares β , $\alpha_2\delta$ e γ . A subunidade α_1 é a maior subunidade. É nela que estão contidos o poro condutor, o sensor de voltagem e a zona de ligação de segundos mensageiros, fármacos e toxinas. Esta subunidade é formada por 4 domínios homólogos (I-IV), com seis segmentos transmembranares (S1-S6) cada um. A existência de um *loop* entre os segmentos S5-S6 determina a seletividade dos iões e a sua condutância. Quanto à subunidade β , é intracelular e transmembranar e está ligada por pontes dissulfureto à subunidade $\alpha_2\delta$ (40). Relativamente à expressão, provou-se que tanto os canais do tipo T como os de tipo L estão presentes nas CML da artéria umbilical (19). Será dada especial atenção aos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo-L, uma vez que foi investigado o efeito do BPA na expressão dos mesmos.

1.4.1.1 Canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo-L

Os L-VOCC possuem uma condutância elevada e a sua inativação é mais lenta (300 a 600ms), e são por isso denominados de longa duração. Após a despolarização das CML vasculares, os L-VOCC abrem-se, e provocam um aumento do Ca^{2+} intracelular, levando à contração das células e, consequentemente, à vasoconstrição. Foram, até agora, descobertas quatro isoformas dos L-VOCC denominadas por $\text{Ca}_v1.1$, $\text{Ca}_v1.2$, $\text{Ca}_v1.3$ e $\text{Ca}_v1.4$ e todas elas são caracterizadas por terem uma alta sensibilidade à di-hidropiridina (DHP), sendo este um bloqueador específico. Esta sensibilidade única à DHP é o que os distingue de outros canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (42, 46, 48, 49). Os L-VOCC presentes no músculo liso ($\text{Ca}_v1.2$) desempenham um papel basilar na determinação da pressão arterial e os bloqueadores destes canais são uma classe importante de medicamentos anti-hipertensivos (46).

Os canais $\text{Ca}_v1.4$ são encontrados principalmente em neurónios retinais, enquanto os canais $\text{Ca}_v1.2$ e $\text{Ca}_v1.3$ estão amplamente distribuídos nos neurónios, células sensoriais do ouvido interno, na retina, células endócrinas, músculo liso e no coração. Devido à falta de moduladores seletivos para estas isoformas, é impossível determinar a sua contribuição relativa para as correntes de Ca^{2+} ou qual o efeito farmacológico exercido sobre cada uma delas (48).

1.4.2. Canais de Potássio

Os canais de K^+ têm um papel de destaque na determinação e regulação do potencial de membrana e do tónus vascular (49, 50). A hiperpolarização da membrana dá-se devido a um efluxo de K^+ aquando da abertura dos canais de K^+ no músculo liso vascular. Posto isto, segue-se o encerramento dos VOCC, que conduz a uma redução da entrada de Ca^{2+} e,

consequentemente, à vasodilatação (49). Pelo contrário, a inibição da função dos canais de K^+ leva à despolarização da membrana e consequente vasoconstrição.

Até à atualidade, foram caracterizados quatro tipos distintos de canais de K^+ no músculo liso vascular: os canais de K^+ operados por voltagem (K_v), os canais de K^+ ativados pelo Ca^{2+} (K_{Ca}), canais de K^+ *inward-rectifier* (K_{IR}), dentro dos quais estão incluídos os canais sensíveis ao ATP (K_{ATP}) (41, 51-53).

Em termos estruturais supõe-se que estes canais tenham evoluído de proteínas com 2 domínios transmembranares (canais K_{IR}) para canais mais complexos, como os K_v , com 6 domínios transmembranares. O poro também sofreu um processo evolutivo, tornando-se seletivo a iões (54). Será dada especial atenção aos K_v e BK_{Ca} , uma vez que foi investigado o efeito do BPA na expressão dos mesmos.

1.4.2.1 Canais de potássio operados por voltagem

Os canais de K^+ operados por voltagem (K_v) estão presentes no músculo liso vascular e são ativados pela despolarização da membrana num potencial de membrana entre os -35mV e os -55mV, resultando na repolarização e no retorno ao potencial de membrana inicial. Pode afirmar-se que os K_v desempenham uma função essencial na limitação da despolarização da membrana e na manutenção do tónus vascular de repouso (49, 52, 53).

Em termos estruturais, estes canais são constituídos por quatro subunidades α e uma subunidade auxiliar β . Cada uma das quatro subunidades α pode ter seis regiões ou segmentos transmembranares (S1-S6) em hélice alfa, com um N- e C- terminais no citoplasma, e uma ansa associada à membrana entre os segmentos transmembranares S5 e S6, que formam o domínio do poro do canal (“P-loop”) (55). O local de interação entre as subunidades α e β é formado por um *loop* entre cada uma delas, o que proporciona uma superfície de acoplamento do tetrâmero α ao seu complementar β (56).

A inativação destes canais resulta de uma despolarização prolongada (52). O fármaco 4-aminopiridina (fampridina) tem sido utilizado como um bloqueador dos K_v . A fampridina inibe a repolarização e aumenta a formação do potencial de ação. Estes canais podem ser ativados pela adenosina monofosfato cíclica (AMPC) e o óxido nítrico (NO)/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) e inibidos pela proteína cinase C (PKC) (50, 52, 53). A testosterona e o péptido natriurético auricular (ANP) estimulam a atividade deste canal através do aumento dos níveis intracelulares de GMPc e consequente ativação da proteína cinase dependente do GMPc (PKG) (57).

1.4.2.2 Canais de potássio ativados pelo cálcio

Os canais de K^+ ativados por Ca^{2+} estão abundantemente presentes no músculo liso vascular e são ativados por alterações na concentração de Ca^{2+} intracelular e pela despolarização da membrana, contribuindo para a manutenção do potencial de membrana (41, 49, 52). A ativação de um pequeno número de K_{Ca} pode exercer uma influência elevada no potencial de membrana (53). Os K_{Ca} estão divididos em três grandes grupos, os BK_{Ca} (ou $MaxiK$), que são canais de elevada condutância; IK_{Ca} (ou $IK1$), que são canais com uma condutância intermédia; e SK_{Ca} , que são canais de baixa condutância (58).

Em relação aos BK_{Ca} , o componente mínimo, mas necessário para sua atividade, é a subunidade α que origina o poro. Os BK_{Ca} expressam também a subunidade $\beta 1$ encontrada nas CML vasculares, nas quais estão largamente presentes. Os canais BK_{Ca} apresentam 11 segmentos transmembranares (S0-S10), onde os segmentos (S0-S6) constituem a parte central do canal, e os segmentos S7-S10 são os responsáveis pela sensibilidade do canal ao Ca^{2+} . O segmento S0 interage com a subunidade β , que é a grande responsável pela cinética de abertura e encerramento do canal. Existem quatro tipos de subunidade β , sendo a $\beta 1$, a única presente nas CML (59).

1.5. MECANISMOS ENVOLVIDOS NO TÓNUS VASCULAR

O tónus vascular resulta da atividade do conjunto das CML nas paredes das artérias e arteríolas, e é determinante na resistência e distribuição do fluxo sanguíneo, tendo um papel essencial na regulação da pressão arterial. A regulação da contração das células musculares lisas depende de uma interação complexa entre estímulos vasodilatadores e vasoconstritores provenientes de hormonas, neurotransmissores, fatores derivados do endotélio e da pressão arterial (41, 60-62).

Os iões não estão uniformemente distribuídos no interior e no exterior da célula e é esta assimetria, quando associada à diferente permeabilidade da membrana plasmática para cada espécie iónica, a principal responsável pela criação de um potencial de membrana em repouso (E_m). O E_m das CML varia entre -40 e -60mV, e pensa-se que a interação entre os canais de K^+ e Ca^{2+} seja o principal fator que determina os níveis de excitação-contração nas CML (51, 63). Neste sentido, a abertura dos canais de K^+ ou Cl^- resulta no aumento do potencial de membrana. A hiperpolarização fecha os canais de cálcio dependentes de voltagem e leva à vasodilatação. Por outro lado, a abertura dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} resulta na diminuição do potencial de membrana, onde o interior celular fica menos negativo (despolarização), ou seja há vasoconstrição (41, 51, 52). O movimento dos iões e o influxo de cálcio através dos canais iónicos da membrana plasmática, bem como, a libertação de cálcio dos reservatórios intracelulares são a maior fonte de ativação da contração (41).

1.5.1. Mecanismo contrátil

O processo de contração das CML é regulado fundamentalmente pela ativação das proteínas contráteis, actina e miosina. As mudanças no potencial de membrana, provocadas pela atividade dos potenciais de ação ou pela ativação de canais iónicos, e/ou a atividade de certas moléculas sinalizadoras podem desencadear a contração (60). Resumidamente, a contração do músculo liso é baseada na fosforilação da cadeia leve da miosina que é necessária para o ciclo das “pontes cruzadas”.

1.5.1.1 Contração dependente de Cálcio

A contração das CML é regulada pela entrada de Ca^{2+} através de duas vias: VOCC e agonistas de recetores do mesmo. A despolarização da membrana celular ativa os VOCC, originando um influxo de Ca^{2+} . A estimulação por agonistas ativa a proteína G levando à formação do inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e à libertação de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático (64).

O mecanismo contráctil inicia-se com o aumento de concentração de Ca^{2+} citosólico e a ligação deste à CaM. Esta ligação provoca uma alteração da conformação da CaM levando à formação do complexo $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$. Este complexo ativa a MLCK que posteriormente fosforila uma das cadeias leves da miosina, a MLC_{20} , e possibilita a interação actina/miosina, levando à contração da célula do músculo liso (64).

Os agonistas como por exemplo a noradrenalina, angiotensina II e a endotelina ligam-se a recetores acoplados à proteína G heterotrimérica, que vai estimular a atividade da fosfolipase C (PLC). Esta enzima origina dois segundos mensageiros: o IP3 e o diacilglicerol (DAG). O IP3 liga-se a recetores no retículo sarcoplasmático e provoca a libertação de Ca^{2+} para o citosol. O DAG, em conjunto com o cálcio, ativa a PKC, que fosforila proteínas-alvo específicas (60, 62, 64).

1.5.1.2 Contração independente de Cálcio

Sem a presença de Ca^{2+} , a contração do músculo liso inicia-se quando a MLCP está totalmente inibida (65). O mecanismo de contração independente do Ca^{2+} envolve a ativação de uma pequena proteína, a RhoA de ligação à guanosina trifosfato (GTP). A proteína Rho é uma proteína que pertence à superfamília da Ras guanosina trifosfatases (GTPases) monoméricas e atua em diversas funções fisiológicas associadas à actina-miosina, tal como a motilidade celular e a contração do músculo liso. O mecanismo pelo qual ocorre a ativação da RhoA pelo recetor acoplado à proteína G não está totalmente esclarecido, mas envolve o “*guanine nucleotide exchange factor*” (RhoGEF) e a migração da RhoA para a membrana plasmática. Esta via de sinalização requer também a presença da Rho cinase (ROCK), que desempenha um papel fundamental na contração do músculo liso, nomeadamente na regulação da atividade da MLCP. Uma vez ativada, a RhoA aumenta a atividade da ROCK, que por sua vez inibe a

fosfatase da miosina. Isto vai favorecer um estado fosforilado quando a cadeia leve da miosina não pode ser desfosforilada, permitindo que o estado contrátil se mantenha (60, 66, 67).

1.5.2. Mecanismo de relaxamento

O relaxamento do músculo liso vascular pode ocorrer de forma passiva, induzido pela remoção do agente contrátil, ou de forma ativa, induzido pela ativação de uma via dependente de nucleótidos cíclicos (60, 68). Contrariamente à contração, o relaxamento requer uma diminuição da concentração do Ca^{2+} intracelular e o aumento da atividade da MLCP. A concentração de Ca^{2+} retorna aos valores basais através de vários mecanismos, que envolvem o retículo sarcoplasmático e a membrana plasmática. Perante determinadas condições, a atividade da MLCP aumenta e esta desfosforila as MLC_{20} , induzindo o relaxamento das CML vasculares (65, 68).

Entre os mecanismos envolvidos na regulação fisiológica do tônus vascular encontram-se os nucleótidos cíclicos. Um aumento a nível citosólico do AMPc ou do GMPc leva à ativação das PKA e PKG, respetivamente, nas células do músculo liso vascular sendo este considerado um dos principais mecanismos que medeiam a vasodilatação sob condições fisiológicas (60, 68).

1.6. GUANOSINA MONOFOSFATO CÍCLICA (GMPc)

Os nucleótidos cíclicos, AMPc e GMPc são os principais mensageiros intracelulares estreitamente relacionados com a vasodilatação no músculo liso vascular. A síntese destes nucleótidos é catalisada pela adenilil ciclase e pela guanilil ciclase. A maioria dos efeitos intracelulares destes nucleótidos resulta da ativação de proteínas cinases específicas. Neste caso, a proteína cinase dependente do AMPc (PKA) e PKG, respetivamente. Neste trabalho abordar-se-á apenas a guanilil ciclase, pois este é o principal nucleótido interveniente no processo de relaxamento das CML e, como tal, tem todo o interesse que seja estudado o efeito do BPA na expressão deste.

1.6.1. Guanilil Ciclase

O GMPc é um sinalizador intracelular de extrema importância, gerado pela família enzimática das guanilil ciclasas, que estão envolvidas em vários processos fisiológicos, incluindo relaxamento das células musculares lisas, transdução do sinal neuronal e a agregação plaquetária (69, 70). Foram identificadas, até agora, duas isoformas diferentes da enzima guanilil ciclase responsáveis pela síntese de GMPc: a guanilil ciclase solúvel ou citosólica (sGC) e a guanilil ciclase particular ou membranar (pGC) (71). A sGC é ativada pelo NO enquanto a pGC é ativada pelos péptidos natriuréticos (NPs) (72).

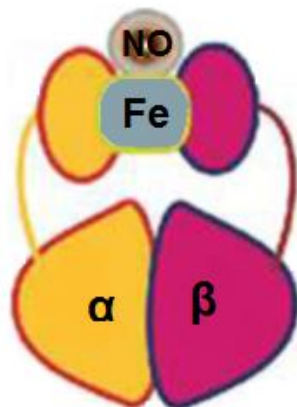


Figura 5. Representação esquemática da sGC. Na figura estão representadas as subunidades α e β , assim como o grupo prostético heme com um núcleo de ferro (Fe), que medeia a sensibilidade ao NO. Adaptado de (73)

A sGC é constituída por duas subunidades diferentes, a α ($\alpha 1$ ou $\alpha 2$) e a β ($\beta 1$ ou $\beta 2$) (74-76). A expressão de ambas as subunidades requer atividade catalítica (51, 69). Relativamente à estrutura, a sGC possui um domínio N-terminal, responsável pela regulação da atividade da mesma, que contém um grupo prostético heme com um núcleo de ferro, que medeia a sensibilidade ao NO (Figura 5) (70, 72). Além disso, possui um domínio de dimerização cuja função é ligar as duas subunidades a um domínio catalítico do C-terminal. Esse domínio é o responsável pela conversão do GTP em GMPc (70, 72, 74, 75).

Embora as subunidades α e β possuam domínios catalíticos, é necessário que estas sejam expressas simultaneamente para que a enzima tenha atividade. As combinações de subunidades mais habituais são as $\alpha 1/\beta 1$ e a $\alpha 2/\beta 1$, ambas presentes no sistema vascular sendo a $\alpha 1/\beta 1$ a mais expressa (75, 76). Diversos estudos suportam a hipótese de que a expressão da subunidade $\beta 2$ pode servir para regular a atividade da sGC $\alpha 1/\beta 1$. Neste sentido, sugeriu-se que a $\beta 2$ desempenha um papel importante na patogénese da hipertensão arterial (HTA) (70, 72, 75, 77). *Ruetten et al.* mediram simultaneamente a expressão e a atividade enzimática da sGC em ratos normotensos e hipertensos, tendo observado que tanto a expressão da subunidade $\alpha 1$ como a $\beta 1$ se encontravam diminuídas nos ratos hipertensos, sugerindo a hipótese de que a falta de sGC pode contribuir para a HTA (78).

A ativação da sGC ocorre quando o NO se liga à histidina105 da subunidade $\beta 1$ do ferro presente no grupo heme, formando-se o complexo His-Fe²⁺-heme. Demonstrou-se que uma mutação na His10 resulta na incapacidade do heterodímero se ligar ao grupo heme e consequente falha na ligação ao NO, resultando numa dessensibilização ao mesmo (70, 72, 74, 75). Aquando da ligação ao NO ocorre uma alteração conformacional na estrutura da sGC, que

potencia, cerca de 200 vezes, a atividade enzimática. O posterior aumento na concentração de GMPc traz mudanças na atividade de outras enzimas dependentes do mesmo, como a PKG e fosfodiesterases, levando a alterações na função celular (77). O monóxido de carbono (CO) também ativa a sGC, mas é menos eficaz que o NO (70, 79, 80).

A pGC é ativada pelos NPs (ANP, péptido natriurético do cérebro (BNP) e o péptido natriurético do tipo C (CNP)) e estimula a produção de GMPc em diversos tecidos (79). Os NPs são uma família de mediadores peptídicos cardíacos e vasculares com papéis fundamentais na homeostase cardiovascular, principalmente na regulação do volume e da pressão sanguínea (81, 82). O ANP é produzido na aurícula e é constituído por 28 aminoácidos, sendo um potente vasodilatador e desempenha também funções hormonais, funcionando como um diurético (83, 84). O BNP está também presente na aurícula, mas encontra-se em níveis bastante elevados nos ventrículos de corações sob *stress*. As concentrações plasmáticas de ANP são maiores que as de BNP em humanos saudáveis. Mas tanto as concentrações do ANP como as do BNP estão elevadas em pacientes com insuficiência cardíaca grave, e em alguns casos, os níveis de BNP excedem os níveis de ANP. O CNP é encontrado em baixas concentrações no coração, mas está presente em grandes concentrações nos condrócitos, onde estimula o crescimento ósseo (85).

Nos mamíferos, são conhecidas sete isoformas da pGC (79), mas apenas três formas se ligam aos NPs e, por isso, são designados por recetores de NPs (NPRs): recetor do péptido natriurético A (NPRA), recetor do péptido natriurético B (NPRB) e recetor do péptido natriurético C (NPRC). Enquanto os NPRA e NPRB produzem um segundo mensageiro intracelular o GMPc, o NPRC desempenha apenas funções de *clearance*, eliminando os NPs em circulação através da internalização e degradação mediada pelo recetor (71, 81, 82, 84).

O NPRA é o recetor membranar com atividade catalítica guanilil ciclase melhor caracterizado (71, 83). Estudos recentes, realizados em humanos com uma mutação num único alelo no promotor do gene do NPRA, demonstraram que uma perturbação genética neste aumenta a pressão sanguínea, causando HTA. Em cultura, este recetor é expresso nas células vasculares primárias do músculo liso e nas células mesenquimais do rim, encontrando-se ainda presente em baixos níveis, mas significativos, no coração (71, 81, 83, 86). A maioria das funções fisiológicas do NPRA está associada a processos que reduzem o trabalho cardíaco (83).

O mecanismo exato de ativação e de dessensibilização dos recetores NPRA e B não está ainda esclarecido. Posto isto, foi proposto um modelo hipotético, segundo o qual estes recetores podem apresentar três estados: “basal”, “ativo” e “dessensibilizado”. No estado basal, os recetores, que estavam no estado dessensibilizado, são fosforilados por tirosina cinases, permitindo a ligação dos NP. No estado ativo, a ligação do NP provoca uma mudança conformacional no recetor que permite a associação de duas partes do domínio intracelular, ativando a ciclase. No estado dessensibilizado, a exposição prolongada ao NP leva à

desfosforilação, reduzindo a atividade do mesmo. A saída do ligando e a fosforilação retornam o recetor ao estado basal (86).

1.6.2. Proteína Cinase G (PKG)

O GMPc atua em efetores diretos tais como a família de proteínas cinases dependentes do GMPc. A PKG participa ativamente na regulação do relaxamento do músculo liso, função plaquetária, divisão celular e síntese de ácidos nucleicos, e fosforila ainda um número considerável de alvos biológicos (86). A PKG é uma cinase de serina/treonina composta por um domínio N-terminal, um domínio regulatório e um domínio catalítico. O domínio regulatório contém dois sítios de ligação ao GMPc e quando ambos os sítios de ligação estão ocupados ocorre uma alteração conformacional, deixando de existir a inibição da PKG no centro catalítico. Isto permite a fosforilação do resíduo de serina/treonina e uma autofosforilação no N-terminal, que vai provocar a ativação da PKG. Uma vez ativa, a PKG tem a capacidade de atuar em vários substratos. Existem dois tipos de isoformas desta enzima (PKG1 e PKG2) com diferenças no domínio regulatório. A isoforma PKG1 (PKG1 α e PKG1B) é citosólica e a PKG2 é membranar e não é expressa nas CML (81, 86, 87). O GMPc leva à redução da concentração intracelular de cálcio através da ativação da PKG, pois devido às suas propriedades, a PKG consegue fosforilar proteínas alvo (tais como, canais iónicos, bombas iónicas, recetores e enzimas) levando à diminuição das concentrações de cálcio e, consequentemente, ao relaxamento do músculo liso.

1.7. BISPHENOL A

1.7.1. Generalidades

O Bisfenol A (BPA), quimicamente designado por 2,2-bis-4-hidroxifenil-propano, é um composto orgânico constituído por duas moléculas de fenol ligadas por uma ponte de metilo e dois grupos metilo (Figura 6) e foi primeiramente sintetizado pelo químico russo *Aleksander Dianin*, em 1891 (88, 89).

1.7.2. Efeitos do BPA no Sistema Cardiovascular

As doenças cardiovasculares (CVD) são atualmente uma das maiores causas de mortalidade e morbidade precoce em todo o mundo. Neste sentido, foram realizados vários estudos epidemiológicos que indicam que a exposição ao BPA pode estar associada ao aumento do risco de contrair CVD, como a insuficiência cardíaca, angina de peito, enfarte do miocárdio, HTA e doença arterial periférica.

A primeira associação entre a prevalência de CVD e a exposição ao BPA foi documentada por *Lang et al.* Neste estudo, os autores associaram as elevadas concentrações urinárias de BPA com o diagnóstico de doença arterial coronária, angina de peito e enfarte do miocárdio (111). Outros associaram determinados níveis de exposição ao BPA, a outras doenças cardíacas (111-113). *Shankar et al.* procederam à medição da pressão arterial sistólica e diastólica e encontraram uma correlação positiva entre as elevadas concentrações de BPA na urina em doentes previamente diagnosticadas com HTA (114). Estudos posteriores tentaram também estabelecer um nexo de causalidade entre a exposição ao BPA e outras CDV, como a HTA. No entanto, devido às limitações epidemiológicas inerentes à seleção das amostras populacionais delineadas, não foi possível estabelecer quaisquer correlações (115, 116).

As causas que estão por detrás da cardiotoxicidade do BPA não estão ainda bem esclarecidas. Neste sentido, *Yan, S. et al.*, demonstraram que os efeitos pró-arrítmicos do BPA em células cardíacas de ratos fêmea tinham sido provocados por uma rápida alteração do metabolismo do Ca^{2+} nos miócitos (108, 117). O BPA aumenta rapidamente tanto a recaptção (através da fosforilação e ativação do recetor de rianodina) como a libertação (através da via do AMPc e PKA) de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático, estimulando a atividade dos miócitos dos ratos fêmea (118). No entanto, contrariando estes efeitos excitatórios, outros autores demonstraram que o BPA inibe os canais L-VOCC dos miócitos cardíacos dos ratos fêmea (117). Outros autores realizaram estudos *in vivo*, também em ratos, nos quais provaram que o BPA induz a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), bem como um decréscimo de NO, podendo ambas as condições causar vasoconstrição (119).

1.7.3. Efeitos do BPA nos canais iónicos

Como já foi referido anteriormente, os canais iónicos desempenham um papel fundamental na contractilidade e na condução elétrica do coração, bem como na função fisiológica dos vasos. Vários estudos têm mostrado que, em doses elevadas, o BPA pode afetar o funcionamento dos canais iónicos no sistema cardiovascular. *Asano et al.* demonstraram que em concentrações compreendidas entre $10\mu\text{M}$ e $100\mu\text{M}$, o BPA ativa canais BK_{Ca} em células musculares lisas humanas das artérias coronárias (120). Estes investigadores concluíram que esta ativação é dependente da subunidade β_1 reguladora, de modo não-genómico reversível e dose-dependente (120). O mecanismo pelo qual o BPA aumenta a atividade destes canais não está

ainda esclarecido. No entanto, estes autores sugerem que este efeito do BPA está, pelo menos em parte, associado à ligação deste a um local extracelular dos BK_{Ca}, não descartando a hipótese de existência de local de ligação intracelular (120).

Deutschmann et al. relataram que, dependendo da concentração, o BPA inibe canais L-VOCC em miócitos ventriculares de rato (121). *Rottgen et al.* indicaram que o BPA pode ativar também a subunidade α dos canais BK_{Ca}, através da ligação do químico a um domínio extracelular (122).

Do ponto de vista genético, *Sun Kim et al.* determinaram uma diminuição nos níveis de expressão do gene *CaBP-9k* das células do intestino e rim de ratos fêmea grávidas, assim como dos recetores de catiões potenciais transitórios *TRPV6* (intestino) e *TRPV5* (rim). Os TRPV5 e TRPV6 são os grandes responsáveis pelo transporte do cálcio do lúmen destes órgãos para a corrente sanguínea, nos mamíferos. Os autores concluíram que efetivamente o BPA exerce um efeito negativo de base genética no aporte de cálcio, uma vez que após a administração deste agente os níveis de cálcio sérico estavam diminuídos (123).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. PREPARAÇÃO DO TECIDO

Os cordões umbilicais processados para a realização deste trabalho procederam de partos vaginais no término da gestação realizados no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Todos os procedimentos levados a cabo com o cordão umbilical foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Cova da Beira EPE (Covilhã, Portugal) em conformidade com a Declaração de Helsínquia. Os cordões umbilicais foram recolhidos dentro de intervalos de tempo não superiores a 15 minutos e após os partos foram imediatamente colocados numa solução salina fisiológica estéril, PSS (Tabela 1.1). Com o objetivo de evitar contaminações e a degradação dos tecidos, foi adicionado ao PSS uma mistura de antibióticos e antiproteases (Tabela 1.1). As amostras foram sempre mantidas a 4°C e processadas nas 24h-48h seguintes.

2.2. CULTURA DE CÉLULAS

A dissecação do cordão umbilical e a cultura celular efetuada a partir do mesmo foram concretizadas segundo procedimentos previamente descritos (*Cairrão et al.*, 2010; *Martin de Llano et al.*, 2007). Para a recolha, o cordão foi colocado em tubos Falcon com uma solução salina a 4°C (PSS - composto por (mM): NaCl 110; CaCl₂ 0.15; KCl 5; MgCl₂ 2; HEPES 10; NaHCO₃ 10; KH₂PO₄ 0.5; NaH₂PO₄ 0.5; Glucose 10; e EDTA 0.49), à qual foi ainda adicionada uma solução antibiótica (penicilina 5U/mL, anfotericina B 12,5ng/mL, estreptomicina 5µg/mL) e antiproteases (leupeptina 0.45 mg/L, benzamidina 26 mg/L e inibidor de tripsina

10 mg/L), para evitar contaminações. A dissecação das artérias do cordão foi realizada numa câmara de fluxo laminar, sob condições de esterilidade e refrigeração com gelo. Inicialmente, o cordão foi lavado com PSS e antibiótico e depois foi colocado numa placa de Petri com a mesma solução referida anteriormente. Procedeu-se de imediato ao isolamento das artérias do mesmo, removendo a Geleia de Wharton envolvente. Após o isolamento da AUH, esta foi seccionada longitudinalmente e os segmentos desta foram cortados em retângulos e, posteriormente, a túnica íntima (endotélio) foi mecanicamente removida com uma leve passagem de um cotonete estéril sobre a mesma. As artérias sem endotélio foram então transferidas para uma nova caixa de Petri com, PSS e antibiótico. As camadas de músculo liso vascular foram extraídas, recorrendo a uma pinça e bisturi cirúrgico para o efeito. Posteriormente procedeu-se à lavagem das camadas utilizando PSS num tubo Falcon, repetiu-se este procedimento quatro vezes seguidas. As camadas de músculo liso foram posteriormente colocadas em frascos de cultura previamente revestidos com colagénio (5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) e colocadas na incubadora a 37°C numa atmosfera de ar de 95% e 5% de CO_2 . Após 15 minutos foram adicionados 3 ml de meio de cultura completo (MCC) (Tabela 1.1) e voltou-se a colocar na incubadora. Depois de 24h neste ambiente, foram adicionados 2ml de MCC. O meio de cultura foi mudado a cada 2 dias e as culturas confluentes foram obtidas entre 15-30 dias. Subculturas destas células foram obtidas até à sexta passagem.

2.3. TRATAMENTO COM BPA

As placas de 6 poços com células musculares lisas em confluência foram incubadas com BPA. Inicialmente, após ser verificada a confluência em cada poceto, foi colocado meio sem soro (Tabela 1.1). Vinte e quatro horas depois adicionou-se BPA em diferentes concentrações (0,002 μM , 0,02 μM , 0,2 μM , 2 μM , 20 μM) e em poços diferentes. O BPA (*Sigma-Aldrich* Química), foi dissolvido em etanol para criar uma solução *stock* inicial, sendo posteriormente diluído para as concentrações desejadas. Nos pocetos de controlo, foi utilizado o solvente que é utilizado na preparação de BPA, o etanol, estando este presente na concentração máxima 0,1%.

Tabela 1. Soluções utilizadas na realização do estudo.

<i>Soluções</i>	<i>Composição</i>
Solução salina fisiológica estéril, PSS	NaCl 110mM; CaCl_2 0,15mM; KCl 5mM; MgCl_2 2mM; HEPES 10mM; NaHCO_3 10mM; KH_2PO_4 0,5mM; NaH_2PO_4 0,5mM; Glucose 10mM; EDTA 0,49mM.
Solução antibiótico- antimicótico	Mistura de penicilina (10000 U); estreptomicina (10 mg) e anfotericina (25 mg)

Solução de <i>Dulbecco's modified Eagle's medium</i> /F12 (DMEM-F12)	DMEM-F12 Liofilizado, NaHCO ₃ (1,2g/L) e ácido L-ascórbico (20mg/L). pH 7,4
Meio de cultura completo (MCC)	DMEM-F12 suplementado com soro fetal bovino (FBS); Albumina de soro bovino (BSA 0,5%); fator de crescimento epidérmico (EGF, 5µg/ml); fator de crescimento fibroblástico (FGF 0,5ng/ml); heparina (2µg/ml) e insulina (5µg/ml) pH 7,4.
Solução <i>phosphate buffered saline</i> (PBS) ou solução fosfato-salino diluído	NaCl 110mM; CaCl ₂ 0,15mM; KCl 5mM; MgCl ₂ 2mM; HEPES 10mM; NaHCO ₃ 10mM; KH ₂ PO ₄ 0,5mM; NaH ₂ PO ₄ 0,5mM; glicose 10mM e EDTA 0.49mM. pH 7,4
Solução de tripsina-EDTA	0,5 g de tripsina de porco e 0,2 g de EDTA
Meio de cultura sem soro	DMEM-F12; Albumina de soro (BSA - 0,5%)
Solução de Krebs	NaCl 119 mM; KCl 5mM; CaCl ₂ .2H ₂ O 0,5 mM; MgSO ₄ .7H ₂ O 1,2 mM; KH ₂ PO ₄ 1,2 mM; NaHCO ₃ 25 mM; EDTA-Na ₂ 0,03 mM; L-(+)-ascórbico 0,6 mM e glucose 11mM pH 7,4

2.4. EXTRAÇÃO DO RNA TOTAL

A extração do RNA total (RNAt) foi efetuada recorrendo ao *TRIzol® Reagent (Ambion)* de acordo com as recomendações do fabricante. Assim, para extrair o RNAt das células musculares lisas adicionou-se 200µL de reagente *TRIzol* em cada poço (1ml *TRIzol*/100mg de tecido), que consiste numa solução que provoca lise celular, libertando para a solução o RNA sem que a sua integridade seja comprometida. Após a adição do *TRIzol*, procedeu-se à raspagem do fundo dos pocetos com um *cell scraper*, para soltar as células. Seguidamente, em cada *ependorf* de 1,5mL, juntou-se o conteúdo de dois poços para obter uma maior quantidade de RNA. Após incubação durante 5 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 80 µL de clorofórmio e homogeneizou-se a amostra por inversão. Esta foi posteriormente incubada durante 2-3 minutos à temperatura ambiente e depois centrifugada a 4°C durante 15 minutos a 12000rpm, obtendo-se no fim uma fase aquosa que contém o RNA. Após a

centrifugação, a solução separou-se em três fases: no fundo de cada *eppendorf* encontrava-se a fase orgânica (rosa), contendo proteínas e resíduos de fenol e clorofórmio, a interfase (branca), onde estava presente o DNA e por fim a fase aquosa (transparente), onde estava contido o RNA. Esta fase aquosa foi transferida para um novo *eppendorf* de 1,5mL, ao qual se adicionou 200µL de isopropanol. Após agitação mecânica, as amostras foram incubadas durante 10 minutos à temperatura ambiente e posteriormente centrifugadas a 4°C a 12000rpm durante mais 10 minutos. Depois da segunda centrifugação, rejeitou-se o sobrenadante, e o RNA já precipitado de cor esbranquiçada (*pellet*), foi lavado duas vezes, com 400µL de etanol a 75%, diluído em água tratada com dietilpirocarbonato (água DEPC) a -20°C. Após a lavagem, as amostras foram novamente agitadas no vórtex e, mais uma vez, centrifugadas a 4°C durante 5 minutos a 7500rpm. Após a terceira centrifugação fez-se um *quick spin* e retirou-se o excesso de etanol. Depois de ser incubado à temperatura ambiente, durante cerca de 5 minutos, hidratou-se o *pellet*, em 20µL de água DEPC e procedeu-se ao congelamento das amostras a -80°C, para posterior uso. Para assegurar a pureza do RNAt, reduzindo ao máximo a atividade das ribonucleases (RNases) foi usado material estéril em todos os passos da extração e todas as soluções foram preparadas com água DEPC. Para além disso, todo o procedimento anterior foi realizado sob refrigeração em gelo devido à termossensibilidade do RNA.

2.5. SÍNTESE DE DNA COMPLEMENTAR

O DNA complementar (DNAC) é o DNA sintetizado a partir da transcrição reversa do RNA mensageiro (mRNA), por ação da enzima transcriptase reversa, obtendo assim uma cópia exata do gene sem intrões. A reação requer o uso de *primers*, iniciadores de síntese, cuja sequência vai condicionar a especificidade do fragmento amplificado, nucleótidos para a síntese DNA (dNTPs), tampão e transcriptase reversa *M-MuLV*, todos presentes no *kit NZY M-MuLV Reverse Transcriptase (NzyTech, Portugal)*. Assim, para cada reação de síntese de DNAC de volume final 20µL adicionou-se o volume adequado para 1µg de RNA, 2,5µL de *Random hexamer mix* (0.5 µg/µL) (*NZYset, Portugal*), 1µL de dNTPs (10 mM) (*NZYset, NZYTech, Portugal*) e perfez-se o volume com 17µL com água estéril sem nucleases. Esta mistura foi posteriormente incubada a 65°C durante 5 minutos e, de seguida, arrefecida em gelo. Depois, adicionou-se outra mistura com 2µL de 10x *reaction buffer* (*NZYtech, Portugal*) e 1µL de *M-MuLV*. Procedeu-se a uma segunda incubação a 37°C durante 60 minutos. Por fim, as amostras foram incubadas a 70°C durante 15 minutos e guardou-se o DNAC a -20°C.

2.6. PCR CONVENCIONAL

Para verificar se o DNAC estava em condições ótimas, para posteriormente ser realizado o PCR em tempo real, efetuou-se a técnica de PCR convencional. Para cada reação adicionou-se 2,5µL de 10x *reaction buffer* (*NZYtaq DNA polymerase, NZYtech, Portugal*), 0,625µL de dNTPs (10mM), 1,5µL de MgCl₂ (50mM) (*NZYtech, Portugal*), 1,2µL de *primer* β -actina (gene

housekeeping), 16,875µL de água estéril, 0,1µL de Taq DNA polimerase (NZYTaq DNA polymerase, Nzytech, Portugal) e 1µL de DNAC. Para o controlo negativo adicionou-se água estéril em vez de DNAC. A amplificação dos genes foi realizada num termociclador TProfessional Basic Gradient (Biometra). Inicialmente as amostras foram colocadas a 95°C durante 5 minutos, seguido de 30 ciclos: a 95°C durante 30 segundos, onde ocorre a desnaturação da molécula de DNA, seguidos de 60°C durante 30 segundos, pois é esta a temperatura ótima de emparelhamento do *primer* e 72°C durante 30 segundos, fase na qual se dá a amplificação. No final dos 30 ciclos as amostras foram colocadas a 72°C durante 5 minutos. Os produtos amplificados foram visualizados por eletroforese em gel de agarose 1% (GRiSP, Portugal) na presença de Green Safe (Nzytech, Portugal) e utilizando o marcador NZY DNA Ladder V (Nzytech).

2.7. PCR EM TEMPO REAL

A quantificação dos genes em estudo (Tabela 1.2) foi efetuada através da técnica de PCR em tempo real (qPCR), utilizando o kit *Maxima™ SYBR Green PCR Master Mix (2X)* (Thermo scientific). O gene endógeno usado para normalizar os níveis de expressão foi a β -actina. A técnica de qPCR foi realizada num volume total de 20µL, que continha 1µL de DNAC, 10µL de *SYBR Green/Fluorescein qPCR Master Mix* (Thermo Scientific) e 300nM de cada um dos *primers* (Tabela 1.2). Após a desnaturação inicial a 95°C durante 5 minutos, as condições dos 40 ciclos foram as seguintes: 95°C durante 10 segundos, temperatura de “*annealing*” durante 30 segundos e 72°C durante 10 segundos. A formação de dímeros e a pureza do produto amplificado foram avaliadas pelas curvas de *melting*.

Tabela 1. Primers utilizados para qPCR.

Nome do Primer	Gene	Sequência do Primer	Fragmento (pb)	Nº gene bank
B-actina	ACTB	Fw 5'-CATCCTCACCTGAAGTACCC-3' Rv 5'-GCCTGGATAGCAACGTACATG-3'	314	NM_001101
sGC	GUCY1a3	Fw 5'-GATAGCACTGATGGCCCTGAA-3' Rv 5'-GTAGTCCAATTTCGCATCTTGATAGG-3'	89	NM_00130687
PKG	PRKG1 α	Fw 5'-GGCTGTCTCAGAGAAGGAGGAAG-3' Rv 5'-GGAAGGACCTGTACGTCTGC-3'	150	NM_001098512.2
NPRA	NPR1	Fw 5'-GCAAAGGCCGAGTTATCTACATC-3' Rv 5'-AACGTAGTCCTCCCCACACAA-3'	98	NM_000906.3
Ca v 1.2	CACNA1C	Fw 5'-TGCGTGGAATACGCCCTCAAGG-3' Rv 5'-ACAGGCAGCTCTGGCCGTAGTG C-3'	104	NM_001167625
BK $_{Ca\alpha}$	KCNMA1	Fw 5'-AAGCAACGGAATGGAGGCAT-3' Rv 5'-CCAGTGAAACATCCCAGTAGAGT-3'	147	NM_001014797
BK $_{Ca\beta}$	KCNMB1	Fw 5'-CAATGTGGTGAACGCAGCC-3' Rv 5'-TGTGATGCTGAGGCGTGAA-3'	86	NM_172159

2.8. TÉCNICA DE BANHO DE ÓRGÃOS

Após a colheita do cordão e a preparação do mesmo, aquando da preparação das artérias para e realização da técnica de banho de órgãos, procedeu-se à extração das mesmas como já foi descrito anteriormente. Depois de extraídas, as artérias foram colocadas numa solução de PSS (Tabela 1.1) sem antibiótico durante 12 horas. Posteriormente procedeu-se à remoção do endotélio das artérias, fazendo passar uma linha de algodão pelo interior das mesmas. Seguidamente, as artérias foram seccionadas em pequenos anéis. Os anéis de AUH foram depois colocados no banho de órgãos (LE01.004, *Letica*), suspensas numa solução de Krebs (Tabela 1.1), a uma temperatura controlada de 37°C, continuamente oxigenada. Os anéis foram suspensos por dois fios de aço inoxidável paralelos e a medição de tensão foi realizada utilizando transdutores isométricos (TRI201, *Panlab SA*, Espanha), amplificador (ML118/D *Quad Bridge*, *ADInstruments*), interface de *PowerLab/4SP* (ML750, *ADInstruments*) e sistema informatizado com *software Chart5 PowerLab* (*ADInstruments*).

Inicialmente, os anéis de AUH foram estabilizados durante 45 minutos, realizando lavagens com Krebs a cada 15 minutos, até se obter uma tensão isométrica de 1,5g. Após este período, foi induzida a contração com 5-HT (1 μ M) para testar a sua viabilidade. Os anéis nos quais se verificou uma contração máxima inferior a 1000mg foram considerados não viáveis.

Após o período de equilíbrio, os anéis foram primeiramente contraídos com serotonina (5-HT) (1 μ M) e depois foram submetidos a concentrações crescentes de BPA (0,1nM, 1nM, 10nM, 100nM, 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M) diluídas em etanol puro, até estabilizarem. Depois disso, as artérias foram lavadas várias vezes durante pelo menos 45 minutos e foi-lhes induzida uma nova contração, desta vez recorrendo ao agente contráctil histamina (His) (10 μ M) e repetiu-se o protocolo referido anteriormente.

2.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo a um programa estatístico *SigmaStat Statistical Analysis System*, versão 3.5 (2007). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão de n experiência. A significância estatística entre dois grupos de dados foi analisada utilizando o teste *t-Student*. A comparação entre mais de dois grupos de dados foi analisada segundo o método ANOVA (*one-way*) e o teste *Kruskal-Wallis One Way* (teste não paramétrico), seguindo do teste *post-hoc*, teste de *Dunnet's*, para determinar as diferenças significativas entre as médias. Os níveis de probabilidade inferiores a 5% foram considerados significativos ($P < 0,05$).

3. OBJETIVOS

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* têm sugerido que o BPA apresenta vários efeitos negativos e prejudiciais ao sistema cardiovascular. No entanto, os estudos realizados até agora foram efetuados em linhas celulares ou animais. Para além disso, os estudos efetuados até agora são contraditórios entre si quanto aos efeitos do BPA a nível cardiovascular (pois há estudos que afirmam que o BPA é vasoconstritor e outros que afirmam que este é vasodilatador) e a informação disponível sobre os efeitos deste químico no organismo humano é ainda escassa. Torna-se assim importante averiguar o efeito do BPA na vasculatura humana. Neste sentido, este estudo torna-se pioneiro no estudo dos efeitos do BPA a nível vascular em células humanas. Diferentes objetivos específicos foram definidos para atingir a correta resolução do objetivo central:

1. Isolamento e cultura de células musculares lisas da artéria umbilical humana.
2. Estudo da contractilidade da artéria umbilical humana recorrendo à técnica de banho de órgãos.
3. Estudo da expressão genómica do mRNA de sGC, NPRA, PKG, Ca_v1.2, BK_{Ca} α , BK_{Ca} β após incubação com diferentes concentrações de BPA, recorrendo à técnica de qPCR.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DA CONTRACTILIDADE DAS AUH

A primeira fase deste trabalho baseou-se na análise do efeito do BPA (0,1nM - 100µM) na contractilidade das AUH. Estas experiências foram realizadas através da técnica de banho de órgãos, onde as artérias foram inicialmente expostas a um agente contráctil (5-HT ou His) e depois foram adicionadas as concentrações crescentes de BPA. As artérias às quais não foi adicionado BPA serviram de controlo.

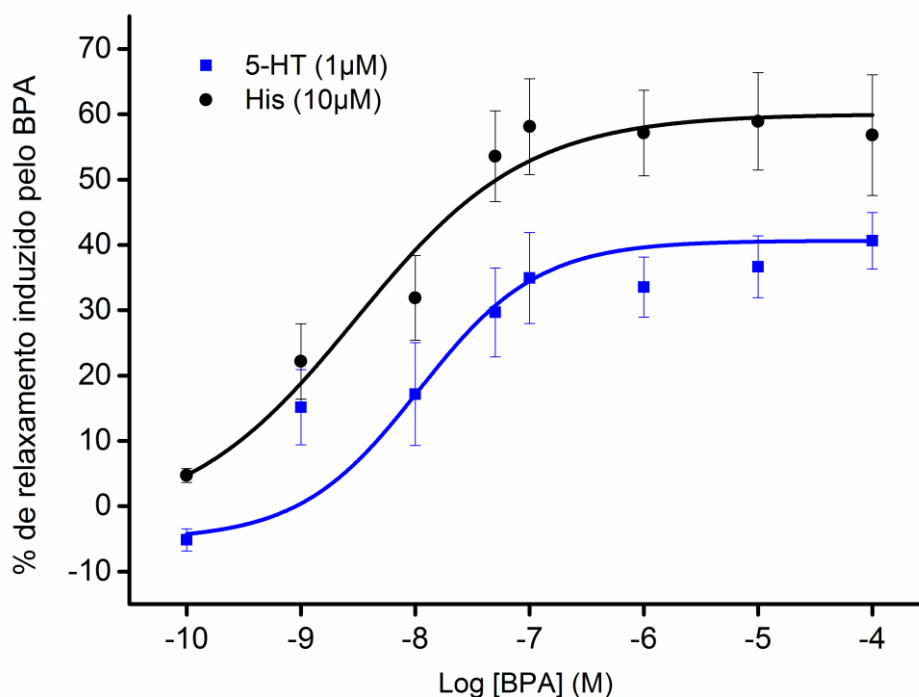


Figura 7. Efeito do BPA na contração induzida por (linha preta) 5-HT (1µM) e (linha azul) His (10µM) em AUH. As barras representam as médias da expressão e as linhas o erro-padrão. (*Teste Kruskal-Wallis One Way*).

Relativamente ao efeito induzido pelo BPA na AUH, verificou-se que este induz o relaxamento da mesma, dependendo da concentração deste composto químico. Assim, concentrações mais elevadas de BPA (50nM, 100nM, 1 µM, 10 µM e 100 µM) produziram um maior relaxamento na contração induzida tanto pela 5-HT, como pela Histamina; enquanto concentrações menores (1nM e 10nM) provocaram um relaxamento menor.

4.2. ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MRNA

A segunda fase deste trabalho baseou-se na análise da expressão de várias proteínas que participam na regulação da contractilidade vascular. Foram analisados os níveis de expressão do mRNA da sGC, NPRA, PKG, $Ca_v1.2$, $BK_{Ca}\alpha$ e $BK_{Ca}\beta$ de CML de artérias umbilicais provenientes de grávidas normotensas. Estas experiências foram realizadas através da técnica de qPCR. As células testadas foram tratadas com diferentes concentrações de BPA (0,002-20 μ M) e as células que não foram tratadas com BPA serviram de controlo. A β -actina foi utilizada como gene de referência interno para normalizar os níveis de expressão do mRNA dos genes.

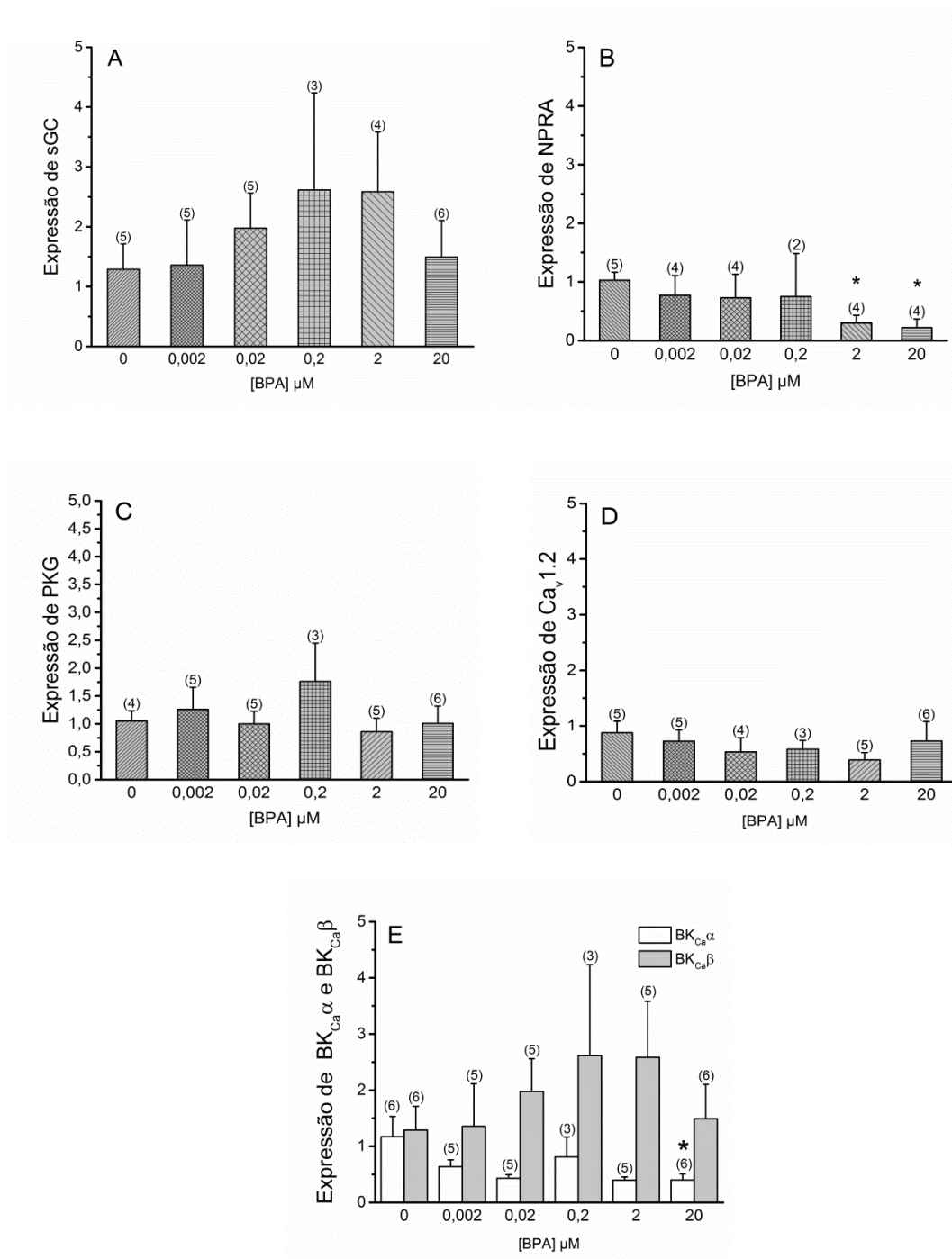


Figura 8. Efeito do BPA na expressão de: **(A)** sGC nas células musculares lisas da artéria umbilical humana (HUASMC) determinado através de qPCR (teste *one-way* ANOVA); **(B)** NPRA nas HUASMC determinado através de qPCR (* $P < 0,05$ Controlo versus pré-incubação com BPA, Teste *t-Student*); **(C)** PKG nas HUASMC determinado através de qPCR (teste *one-way* ANOVA); **(D)** subunidade $\text{Ca}_v1.2$ nas HUASMC determinado através de qPCR (teste *one-way* ANOVA); **(E)** subunidades α e β dos BK_{Ca} nas HUASMC determinado através de qPCR (* $P < 0,05$ Controlo versus pré-incubação com BPA (*one-way* ANOVA com Teste *Dunnett's post-hoc*). Para todos os gráficos as barras representam as médias da expressão e as linhas o erro-padrão. Para a normalização dos níveis de expressão de mRNA usou-se a β -actina como gene de referência interno.

Relativamente ao nível de expressão da sGC parece existir um aumento da expressão deste mRNA em todas as concentrações de BPA, mas aquando da análise estatística não se verificou a existência de nenhuma diferença significativa entre os controlos e as amostras ($P=0.536$).

Quanto aos níveis de expressão do NPRA constatou-se que a concentrações de $2\mu\text{M}$ e $20\mu\text{M}$ de BPA este provoca uma diminuição significativa da expressão deste gene. Contudo nas restantes concentrações analisadas também existe uma diminuição da expressão, embora esta não seja estatisticamente significativa ($P>0.05$).

Já os níveis de expressão da PKG não apresentaram qualquer alteração significativa em relação ao controlo em ausência de BPA, para nenhuma das concentrações do mesmo. Verificou-se o mesmo para os níveis de expressão de $\text{Ca}_v1.2$ ($P>0.05$).

Relativamente à expressão de mRNA codificador das subunidades α e β dos BK_{Ca} , apenas se verificou uma diminuição estatisticamente significativa na expressão da subunidade α , à concentração de $20\mu\text{M}$ de BPA.

5. DISCUSSÃO

O cordão umbilical é uma amostra frequentemente descartada, mas que pode ser utilizada como fonte de CML humanas. Além disso, a utilização destas amostras para a pesquisa não é prejudicial à saúde da mãe nem do recém-nascido (19). As células do músculo liso da artéria umbilical humana desempenham um papel importante no controlo do fluxo sanguíneo feto placentário e a utilização destas células é essencial para o estudo de vários processos de sinalização envolvidos na regulação da contractilidade celular (19).

A HTA é indubitavelmente um dos principais fatores de risco no aparecimento das CDV. Assim, a escolha do BPA para este estudo prendeu-se com o facto terem já sido efetuados alguns estudos nos quais se associou a exposição ao BPA com a hipertensão, bem como com outras doenças cardíacas (111-114). Neste sentido, é do maior interesse o estudo do efeito deste composto químico ao nível da contractilidade da AUH, bem como dos efeitos deste na expressão génica de nucleótidos e canais iónicos, que participam na regulação do processo contráctil da mesma. Além disso, foram já demonstrados, em vários estudos, os múltiplos efeitos negativos do BPA em vários sistemas do organismo humano, tendo estes estudos provocado uma preocupação crescente em diminuir ou até mesmo eliminar a exposição a este químico (104-108).

Assim sendo, neste trabalho, aquando da realização da técnica de banho de órgãos constatou-se que o BPA induz um efeito rápido que consiste na vasodilatação de AUH. Estes resultados vêm contrariar os achados de *Shankar et al.* que admitiram que o BPA poderia ter um efeito vasoconstritor, podendo mesmo levar à HTA (114). *Aboul Ezz et al.* também encontraram efeitos vasoconstritores provocados pelo BPA, em ratos albinos machos. Contrariamente ao que seria espectável, isso não se verificou neste estudo, levantando a hipótese de que o BPA pode exercer efeitos opostos, dependendo do organismo no qual ele está presente (119).

Do ponto de vista da expressão genética, os resultados eminentemente vasodilatadores determinados no banho de órgãos, não se compadecem com a diminuição da expressão do gene do NPRA. Esta diminuição provoca uma redução da concentração de GMPc e, consequentemente, um aumento da concentração do Ca^{2+} intracelular, resultando na contração. Do mesmo modo, a diminuição da expressão da subunidade α dos canais BK_{Ca} poderá traduzir-se num aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular. No entanto, a diminuição da expressão da subunidade α dos canais BK_{Ca} poderá também resultar num mecanismo de feedback negativo. Assim, a diminuição da expressão das subunidades α é compensada pelo aumento da atividade dos canais BK_{Ca} .

Em relação aos canais BK_{Ca} , estes possuem uma subunidade α , a subunidade formadora do poro e também um domínio transmembranar ligado à voltagem que faz com que estes, além de sensíveis ao cálcio, sejam também sensíveis à voltagem, e uma subunidade B1 que é a única expressa nas CML (59). Olhando para a expressão destes canais, os níveis de expressão da subunidade α dos mesmos está significativamente diminuído perante o estímulo com BPA, a concentrações de $20\mu M$. Os resultados aqui apresentados contradizem as conclusões de *Rottgen et al.* que afirmaram que o BPA leva ao aumento da expressão do mRNA da subunidade α dos canais BK_{Ca} . Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas, a expressão da subunidade B parece estar aumentada. *Asano et al.* tentaram também estudar o efeito do BPA na expressão da subunidade B1 dos canais BK_{Ca} de células musculares lisas coronárias caninas, mas não lhes foi possível isolar e quantificar o mRNA desta subunidade, acabando por concluir que os efeitos potenciadores do BPA sobre a subunidade B eram não-genómicos (120).

Relativamente à subunidade $Ca_v1.2$ dos L-VOCC, neste estudo não foi possível obter qualquer diferença estatisticamente significativa da expressão deste mRNA em relação ao controlo. No entanto, foram já levados a cabo alguns estudos não genómicos nos quais se provou o efeito do BPA sobre estes canais. Neste sentido, *Yan, S et al.* constataram que o BPA inibe os canais L-VOCC dos miócitos cardíacos dos ratos fêmea (117). *Deutschmann et al.* também observaram o efeito inibitório do BPA sobre os canais L-VOCC em miócitos ventriculares de rato. No entanto, estes investigadores descobriram que esta ação se deve à ligação do BPA aos canais no seu estado de repouso (121). Os dois estudos supracitados refletem apenas a

ação direta do BPA sobre a subunidade $Ca_v1.2$ dos L-VOOC e não o seu efeito génico, pelo que são necessários estudos adicionais para que seja possível tirar conclusões a este nível.

Relativamente à expressão dos mRNA de sGC, NPRA e PKG não é possível estabelecer nenhum paralelo de comparação devido à inexistência de estudos publicados sobre a ação do BPA na expressão ou atividade dos mesmos, quer *in vitro* quer *in vivo* em células ou órgãos do sistema cardiovascular.

6. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

Com a realização deste trabalho foi possível demonstrar que o BPA modula a expressão do NPRA e da subunidade α dos canais BK_{Ca} nas células do músculo liso vascular humano, com os quais foi possível constatar que o BPA efetivamente possui efeitos genómicos que podem contribuir para modificar a resposta contráctil vascular da AUH. Para além disso, demonstrou-se também que o BPA é um agente vasodilatador dose-dependente.

No entanto existe ainda um longo caminho a percorrer. Futuramente, sugere-se o estudo dos efeitos de exposição ao BPA a longo prazo, submetendo as AUH a diferentes concentrações do químico durante 24h, seguido de teste no banho de órgãos. São também necessárias experiências adicionais para analisar o efeito do BPA na expressão génica de outras proteínas envolvidas na regulação da contractilidade vascular.

Este estudo abre também as portas a uma investigação mais profunda e detalhada da ação do BPA em artérias e células vasculares humanas, podendo estes achados iniciais ser impulsionadores no esclarecimento dos mecanismos de toxicidade cardiovascular que se pensa estarem associados ao BPA. Poder-se-á também tentar caracterizar o mecanismo pelo qual o BPA induz relaxamento e se este pode ser benéfico. Seria também pertinente analisar o efeito do BPA na atividade dos canais estudados, de forma a poder relacionar os níveis de expressão com possíveis alterações a nível da atividade.

Os resultados obtidos neste trabalho foram divulgados em *poster* no *IV Encontro Nacional de Pós-graduados em Ciências Biológicas*, em Aveiro e no *X Annual CICS-UBI Symposium 2015* (Anexo I). Adicionalmente, foi publicado um abstract com os resultados prévios na revista científica portuguesa CAPTAR (Anexo II). Por último, o trabalho foi oralmente apresentado no *I Congress in Health Sciences Research*, na Covilhã (Anexo III e IV).

7. BIBLIOGRAFIA

1. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):150-7.
2. Benirschke K. Remarkable placenta. *Clin Anat.* 1998;11(3):194-205.
3. Arno A, Smith AH, Blit PH, Shehab MA, Gauglitz GG, Jeschke MG. Stem Cell Therapy: A New Treatment for Burns? *Pharmaceuticals.* 2011;4(10):1355.
4. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord. *Placenta.* 1997;18(1):53-64.
5. Zhang S-x. An Atlas of Histology. In: Springer, editor. New York, NY: Springer New York; 1998. p. 403.
6. Cinnamon VanPutte JR, Rod Seeley, Trent Stephens, Philip Tate, Andrew Russo Seeley's *Essentials of Anatomy and Physiology*. 8th edition ed. Edition K, editor. New York: McGraw-Hill; 2011. 1141 p.
7. Pina JAE. *Anatomia Humana do Coração e Vasos*. Lisboa 2007. 560 p.
8. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension.* 1989;13:658-67.
9. Meyer WW, Rumpelt HJ, Yao AC, Lind J. Structure and closure mechanism of the human umbilical artery. *Eur J Pediatr.* 1978;128(4):247-59.
10. Gabella G. Morphology of smooth muscle. In: Kao CY, Carsten ME, editors. *Cellular aspects of smooth muscle function*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 1-47.
11. Marino EC. *Histología Humana 1 - Citología, Embriología e Histología Geral*. 3ª ed. Salamanca 2001. 453 p.
12. Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2009;144, Supplement 1:S108-S13.
13. Santos-Silva AJ, Cairrao E, Morgado M, Álvarez E, Verde I. PDE4 and PDE5 regulate cyclic nucleotides relaxing effects in human umbilical arteries. *European Journal of Pharmacology.* 2008;582(1-3):102-9.
14. Sunkel CAC. *Biologia Celular e Molecular*. 4ª ed. Lisboa 2005. 587 p.

15. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev.* 2004;84(3):767-801.
16. Rzucidlo EM, Martin KA, Powell RJ. Regulation of vascular smooth muscle cell differentiation. *Journal of Vascular Surgery.* 2007;45(6, Supplement):A25-A32.
17. Rensen SS, Doevendans PA, van Eys GJ. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Neth Heart J.* 2007;15(3):100-8.
18. Roffino S, Lamy E, Foucault-Bertaud A, Risso F, Reboul R, Tellier E, et al. Premature birth is associated with not fully differentiated contractile smooth muscle cells in human umbilical artery. *Placenta.* 33(6):511-7.
19. Cairrao E, Santos-Silva AJ, Alvarez E, Correia I, Verde I. Isolation and culture of human umbilical artery smooth muscle cells expressing functional calcium channels. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal.* 2009;45(3):175-84.
20. Li S, Sims S, Jiao Y, Chow LH, Pickering JG. Evidence from a novel human cell clone that adult vascular smooth muscle cells can convert reversibly between noncontractile and contractile phenotypes. *Circ Res.* 1999;85(4):338-48.
21. Frank ED, Warren L. Aortic smooth muscle cells contain vimentin instead of desmin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(5):3020-4.
22. Gunst SJ. Applicability of the sliding filament/crossbridge paradigm to smooth muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1999;134:7-61.
23. Morgan KG, Gangopadhyay SS. Invited review: cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. *J Appl Physiol.* 2001;91(2):953-62.
24. Kargacin GJ, Walsh MP. Chapter 31 - Vascular Smooth Muscle Contraction A2 - Cohen, Nicholas Sperelakis Yoshihisa Kurachi Andre Terzic Michael V. *Heart Physiology and Pathophysiology (Fourth Edition).* San Diego: Academic Press; 2001. p. 527-39.
25. Lehman W, Morgan KG. Structure and Dynamics of the Actin-Based Smooth Muscle Contractile and Cytoskeletal Apparatus. *Journal of muscle research and cell motility.* 2012;33(6):461-9.
26. Sobue K, Kanda K, Tanaka T, Ueki N. Caldesmon: A common actin-linked regulatory protein in the smooth muscle and nonmuscle contractile system. *Journal of Cellular Biochemistry.* 1988;37(3):317-25.
27. Winder SJ, Walsh MP. Smooth muscle calponin. Inhibition of actomyosin MgATPase and regulation by phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry.* 1990;265(17):10148-55.

28. El-Mezgueldi M. Calponin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1996;28(11):1185-9.
29. Babu GJ, Warshaw DM, Periasamy M. Smooth muscle myosin heavy chain isoforms and their role in muscle physiology. *Microscopy research and technique*. 2000;50(6):532-40.
30. Small JV, Furst DO, De Mey J. Localization of filamin in smooth muscle. *J Cell Biol*. 1986;102(1):210-20.
31. Saimi Y, Kung C. Calmodulin as an ion channel subunit. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:289-311.
32. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev*. 1996;76(4):967-1003.
33. Isotani E, Zhi G, Lau KS, Huang J, Mizuno Y, Persechini A, et al. Real-time evaluation of myosin light chain kinase activation in smooth muscle tissues from a transgenic calmodulin-biosensor mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(16):6279-84.
34. Gallagher PJ, Garcia JG, Herring BP. Expression of a novel myosin light chain kinase in embryonic tissues and cultured cells. *J Biol Chem*. 1995;270(49):29090-5.
35. Akata T. Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 2: regulatory mechanisms modulating Ca²⁺ mobilization and/or myofilament Ca²⁺ sensitivity in vascular smooth muscle cells. *J Anesth*. 2007;21(2):232-42.
36. Somlyo AV, Khromov AS, Webb MR, Ferenczi MA, Trentham DR, He ZH, et al. Smooth muscle myosin: regulation and properties. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1452):1921-30.
37. Arner A, Pfitzer G. Regulation of cross-bridge cycling by Ca²⁺ in smooth muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;134:63-146.
38. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM, Prothero LS, MacKenzie L, De Smet P, et al. Calcium signalling -an overview. *Semin Cell Dev Biol*. 2001;12(1):3-10.
39. Striessnig J, Hoda J-C, Koschak A, Zaghetto F, Müllner C, Sinnegger-Brauns MJ, et al. L-type Ca²⁺ channels in Ca²⁺ channelopathies. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;322(4):1341-6.
40. Lacinova L. Voltage-dependent calcium channels. *Gen Physiol Biophys*. 2005;24 Suppl 1:1-78.
41. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):173-8.

42. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Calcium Channels. *Pharmacological Reviews*. 2005;57(4):411-25.
43. Tufan H, Ayan-Polat B, Tecder-Unal M, Polat G, Kayhan Z, Ogus E. Contractile responses of the human umbilical artery to KCl and serotonin in Ca-free medium and the effects of levromakalim. *Life Sci*. 2003;72(12):1321-9.
44. Sonkusare S, Palade PT, Marsh JD, Telemaque S, Pesic A, Rusch NJ. Vascular calcium channels and high blood pressure: pathophysiology and therapeutic implications. *Vascul Pharmacol*. 2006;44(3):131-42.
45. Salemme S, Rebolledo A, Speroni F, Petruccelli S, Milesi V. L, P-/Q- and T-type Ca^{2+} channels in smooth muscle cells from human umbilical artery. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(1-4):55-64.
46. Cribbs LL. T-type Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle: Multiple functions. *Cell Calcium*. 2006;40(2):221-30.
47. Andreasen D, Friis UG, Uhrenholt TR, Jensen BL, Skott O, Hansen PB. Coexpression of voltage-dependent calcium channels Cav1.2, 2.1a, and 2.1b in vascular myocytes. *Hypertension*. 2006;47(4):735-41.
48. Striessnig J, Bolz HJ, Koschak A. Channelopathies in Ca(v)1.1, Ca(v)1.3, and Ca(v)1.4 voltage-gated L-type Ca^{2+} channels. *Pflugers Archiv*. 2010;460(2):361-74.
49. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 1):C799-822.
50. Jackson WF. Potassium channels and regulation of the microcirculation. *Microcirculation*. 1998;5(2-3):85-90.
51. Jackson WF. Potassium channels in the peripheral microcirculation. *Microcirculation*. 2005;12(1):113-27.
52. Ko EA, Han J, Jung ID, Park WS. Physiological roles of K^{+} channels in vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res*. 2008;44(2):65-81.
53. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):28-38.
54. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 4th edition. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(Suppl 1):S1-S.

55. Bonnet S, Archer SL. Potassium channel diversity in the pulmonary arteries and pulmonary veins: implications for regulation of the pulmonary vasculature in health and during pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2007;115(1):56-69.
56. Barros F, Domínguez P, de la Peña P. Cytoplasmic Domains and Voltage-Dependent Potassium Channel Gating. *Frontiers in Pharmacology.* 2012;3:49.
57. Cairrao E, Santos-Silva AJ, Verde I. PKG is involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery. *European Journal of Pharmacology.* 2010;640:94-101.
58. Wei AD, Gutman GA, Aldrich R, Chandy KG, Grissmer S, Wulff H. International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005;57(4):463-72.
59. Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X, O'Rourke ST. Large-conductance, calcium-activated potassium channels: structural and functional implications. *Pharmacol Ther.* 2006;110(1):103-16.
60. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003;27(1-4):201-6.
61. Dietrich A, Chubanov V, Kalwa H, Rost BR, Gudermann T. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: Their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells. *Pharmacol Ther.* 2006;112(3):744-60.
62. Woodrum DA, Brophy CM. The paradox of smooth muscle physiology. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;177(1-2):135-43.
63. Hughes AD. Calcium channels in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 1995;32(6):353-70.
64. Cole WC, Welsh DG. Role of myosin light chain kinase and myosin light chain phosphatase in the resistance arterial myogenic response to intravascular pressure. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2011;510(2):160-73.
65. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature.* 1994;372(6503):231-6.
66. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature.* 1997;389(6654):990-4.

67. Nobes C, Hall A. Regulation and function of the Rho subfamily of small GTPases. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1994;4(1):77-81.
68. Morgado M, Cairrao E, Santos-Silva AJ, Verde I. Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012;69(2):247-66.
69. Andreopoulos S, Papapetropoulos A. Molecular aspects of soluble guanylyl cyclase regulation. *Gen Pharmacol*. 2000;34(3):147-57.
70. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev*. 2000;52(3):375-414.
71. Potter LR. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. *Cellular Signalling*. 2011;23(12):1921-6.
72. Krumenacker JS, Hanafy KA, Murad F. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. *Brain Res Bull*. 2004;62(6):505-15.
73. Sharma RK, Duda T. Membrane Guanylate Cyclase, A Multimodal Transduction Machine: History, Present and Future Directions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2014;7.
74. Koesling D. Modulators of soluble guanylyl cyclase. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 358(1):123-6.
75. Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and Regulation of Soluble Guanylate Cyclase. *Annual Review of Biochemistry*. 2012;81(1):533-59.
76. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the $\cdot\text{NO}/\text{cGMP}$ signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 1999;1411(2-3):334-50.
77. Mergia E, Russwurm M, Zoidl G, Koesling D. Major occurrence of the new $\alpha 2\beta 1$ isoform of NO-sensitive guanylyl cyclase in brain. *Cellular signalling*. 2003;15(2):189-95.
78. Ruetten H, Zabel U, Linz W, Schmidt HH. Downregulation of soluble guanylyl cyclase in young and aging spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*. 1999;85(6):534-41.
79. Teunissen C, Steinbusch H, Markerink-van Ittersum M, Koesling D, de Vente J. Presence of soluble and particulate guanylyl cyclase in the same hippocampal astrocytes. *Brain Research*. 2001;891(1-2):206-12.
80. Kimura H, Murad F. Evidence for Two Different Forms of Guanylate Cyclase in Rat Heart. *Journal of Biological Chemistry*. 1974;249(21):6910-6.

81. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther.* 2004;101(2):113-29.
82. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):489-94.
83. Potter LR. Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases. *Pharmacology & Therapeutics.* 2011;130(1):71-82.
84. Garg R, Pandey KN. Regulation of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A gene expression. *Peptides.* 2005;26(6):1009-23.
85. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS Journal.* 2011;278(11):1808-17.
86. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006;27(1):47-72.
87. Sauzeau V, Le Jeune H, Cario-Toumaniantz C, Smolenski A, Lohmann SM, Bertoglio J, et al. Cyclic GMP-dependent Protein Kinase Signaling Pathway Inhibits RhoA-induced Ca²⁺ Sensitization of Contraction in Vascular Smooth Muscle. *Journal of Biological Chemistry.* 2000;275(28):21722-9.
88. Careghini A, Mastorgio AF, Saponaro S, Sezenna E. Bisphenol A, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review. *Environmental Science and Pollution Research International.* 2015;22(8):5711-41.
89. Dodds EC, Lawson W. Synthetic OEstrogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus. *Nature.* 1936;137(3476):996-.
90. Othman AI, Edrees GM, El-Missiry MA, Ali DA, Aboel-Nour M, Dabdoub BR. Melatonin controlled apoptosis and protected the testes and sperm quality against bisphenol A-induced oxidative toxicity. *Toxicology and industrial health.* 2014.
91. Halden RU. Plastics and Health Risks. *Annual Review of Public Health.* 2010;31(1):179-94.
92. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental Health Perspectives.* 1995;103(6):608-12.
93. Kang JH, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans. *Journal of food protection.* 2003;66(8):1444-7.

94. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology letters*. 2008;176(2):149-56.
95. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environmental Research*. 2007;103(1):9-20.
96. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):75-95.
97. Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Molecular and cellular endocrinology*. 1998;142(1-2):203-14.
98. Recchia AG, Vivacqua A, Gabriele S, Carpino A, Fasanella G, Rago V, et al. Xenoestrogens and the induction of proliferative effects in breast cancer cells via direct activation of oestrogen receptor alpha. *Food additives and contaminants*. 2004;21(2):134-44.
99. Vivacqua A, Recchia AG, Fasanella G, Gabriele S, Carpino A, Rago V, et al. The food contaminants bisphenol A and 4-nonylphenol act as agonists for estrogen receptor α in MCF7 breast cancer cells. *Endocrine*. 2005;22(3):275-84.
100. Pennie W, Aldridge T, Brooks A. Differential activation by xenoestrogens of ER alpha and ER beta when linked to different response elements. *Journal of Endocrinology*. 1998;158(3):R11-R4.
101. Sohoni P, Sumpter J. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology*. 1998;158(3):327-39.
102. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5185-90.
103. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(2):178-98.
104. Quesada I, Fuentes E, Viso-León MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor Bisphenol-A and the native hormone 17 β -estradiol rapidly activate the transcription factor CREB. *The FASEB Journal*. 2002.

105. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at Picomolar to Nanomolar Concentrations Trigger Membrane Estrogen Receptor- α -Mediated Ca^{2+} Fluxes and Prolactin Release in GH3/B6 Pituitary Tumor Cells. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(4):431-9.
106. Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;230(1-2):23-30.
107. Zsarnovszky A, Le HH, Wang H-S, Belcher SM. Ontogeny of Rapid Estrogen-Mediated Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling in the Rat Cerebellar Cortex: Potent Nongenomic Agonist and Endocrine Disrupting Activity of the Xenoestrogen Bisphenol A. *Endocrinology*. 2005;146(12):5388-96.
108. Gao X, Liang Q, Chen Y, Wang H-S. Molecular Mechanisms Underlying the Rapid Arrhythmogenic Action of Bisphenol A in Female Rat Hearts. *Endocrinology*. 2013;154(12):4607-17.
109. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097-110.
110. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30:293-342
- 126.
111. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Jama*. 2008;300(11):1303-10.
112. Melzer D, Gates P, Osborn NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Angiography-Defined Coronary Artery Stenosis. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43378.
113. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(9):1297-300.
114. Shankar A, Teppala S. Urinary Bisphenol A and Hypertension in a Multiethnic Sample of US Adults. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012;2012:5.

115. Lakind JS, Goodman M, Mattison DR. Bisphenol A and indicators of obesity, glucose metabolism/type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review of epidemiologic research. *Critical reviews in toxicology*. 2014;44(2):121-50.
116. Olsén L, Lind L, Lind PM. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2012;80:179-83.
117. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang H-S. Low-Dose Bisphenol A and Estrogen Increase Ventricular Arrhythmias Following Ischemia-Reperfusion in Female Rat Hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2013;56:75-80.
118. Yan S, Chen Y, Dong M, Song W, Belcher SM, Wang H-S. Bisphenol A and 17 β -Estradiol Promote Arrhythmia in the Female Heart via Alteration of Calcium Handling. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25455.
119. Aboul Ezz HS, Khadrawy YA, Mourad IM. The effect of bisphenol A on some oxidative stress parameters and acetylcholinesterase activity in the heart of male albino rats. *Cytotechnology*. 2015;67(1):145-55.
120. Asano S, Tune JD, Dick GM. Bisphenol A activates Maxi-K (K(Ca) $_{1.1}$) channels in coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 2010;160(1):160-70.
121. Deutschmann A, Hans M, Meyer R, Häberlein H, Swandulla D. Bisphenol A Inhibits Voltage-Activated Ca $^{2+}$ Channels in Vitro: Mechanisms and Structural Requirements. *Molecular Pharmacology*. 2013;83(2):501-11.
122. Rottgen TS, Fancher IS, Asano S, Widlanski TS, Dick GM. Bisphenol A activates BK channels through effects on α and β 1 subunits. *Channels*. 2014;8(3):249-57.
123. Kim S, An B-S, Yang H, Jeung E-B. Effects of octylphenol and bisphenol A on the expression of calcium transport genes in the mouse duodenum and kidney during pregnancy. *Toxicology*. 2013;303:99-106.

Capítulo II - Experiência profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária: Farmácia Avenida (Fundão)

1. INTRODUÇÃO

A área da farmácia comunitária é, ainda, atualmente a que emprega a grande maioria dos farmacêuticos em Portugal. Neste sector, a proximidade ao utente, permite ao farmacêutico desempenhar um papel fundamental na prestação, prevenção e promoção dos cuidados de saúde. Como tal, o estágio curricular apresenta-se como uma mais-valia à formação académica de um futuro farmacêutico, possibilitando-lhe a aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos previamente adquiridos.

O relatório aqui presente transpõe o estágio curricular por mim realizado na Farmácia Avenida do Fundão de 26 de Janeiro a 17 de Abril de 2015. A propriedade e direção técnica desta farmácia estão a cargo da Dr.^a Anabela dos Santos Rodrigues, responsável pela orientação do meu estágio.

2. A FARMÁCIA AVENIDA

2.1. INSTALAÇÕES, HORÁRIO E EQUIPAMENTO

A Farmácia Avenida (FA) está situada no centro da cidade do Fundão, em plena Avenida da Liberdade e pertence ao grupo de Farmácias da Associação Nacional das Farmácias (ANF). A FA mudou-se há alguns anos para as suas novas instalações, as quais cumprem todos os pré-requisitos impostos pela deliberação n.º 2473/2007 de 28 de novembro (1). Segundo esta deliberação as farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95 m², e devem dispor, obrigatoriamente e separadamente, de sala de atendimento ao público (≥50 m²), armazém (≥25 m²), laboratório (≥8 m²), instalações sanitárias (≥5 m²) e gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços de saúde (≥7 m²). Podem dispor também de um gabinete da direção técnica, zona de recolhimento ou quarto, área técnica de informática e economato, sendo que estas áreas devem acrescer aos 95 m² mínimos (1,2).

As instalações da FA estão também devidamente equipadas, de forma a possibilitar um fácil, cómodo e seguro acesso a todos os utentes, sejam eles crianças, idosos ou cidadãos portadores de deficiência, cumprindo o estabelecido no artigo 10º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto e nas normas das Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária (2,3). A entrada da FA está disposta ao nível da rua, pelo que não existe nenhum obstáculo à entrada e as suas portas automáticas salvaguardam os utentes e os funcionários que se encontram no seu interior (Figura 9). A FA tem também o aspeto exterior

característico das farmácias, com um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA AVENIDA” e o símbolo “cruz verde” permanentemente iluminado (3) (Figura 9). No exterior e no interior estão também expostas placas com o nome da farmácia e da diretora técnica, Dra. Anabela Rodrigues.



Figura 9. Fachada da entrada da FA.

A FA está aberta ao público em dias úteis das 8h30 às 20h, sem período de interrupção para almoço, sábados entre as 9h e as 13h e encerra aos domingos. Os serviços de cada farmácia foram estabelecidos em acordo com as restantes farmácias do Fundão, sendo realizados de 5 em 5 semanas, durante 7 dias. Neste período a farmácia está aberta ininterruptamente entre as 9h e as 24h e após este horário está um funcionário no interior pronto a responder em caso de urgência.

O espaço interior da FA encontra-se muito bem organizado, de forma a tirar o máximo partido de toda a área disponível. Trata-se de um espaço amplo, calmo e acolhedor onde impera o profissionalismo. Os balcões de atendimento ocupam uma zona de destaque, possibilitando uma fácil circulação aos utentes e a comunicação entre estes e os profissionais de saúde (Figura 10). O espaço interior encontra-se dividido em dois pisos. No piso superior está localizada a zona de atendimento, sala de espera, gabinete de atendimento ao utente e a área de receção e aprovisionamento imediato de produtos. No piso inferior encontra-se o laboratório de manipulados, armazém, escritórios, sala de reuniões, copa, vestiários e lavabos.



Figura 10. Área de atendimento ao público da FA.

A zona de atendimento ao público dispõe de 3 balcões, cada um composto por dois terminais de computador (Figura 10). Os balcões encontram-se fisicamente separados de modo a manter a privacidade do utente. Para não dificultar a comunicação/visualização entre o farmacêutico e o utente, os balcões estão desprovidos de objetos de grandes dimensões. Porém, sempre que um utente pretender falar em privado com o farmacêutico pode fazê-lo no gabinete de atendimento ao utente, mantendo-se a total confidencialidade e sigilo do diálogo de ambos.

É na zona de atendimento que estão expostos alguns produtos e medicamentos de venda livre, conhecidos como *Over-The-Counter* (OTC). Atrás do balcão, fora do alcance, mas à vista dos utentes, encontram-se dispostos de forma ordenada e apelativa os produtos de higiene oral, puericultura, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e alguns suplementos vitamínicos. Na zona de atendimento, junto ao utente, encontram-se distribuídos pelas prateleiras e pelas montras os produtos de cosmética e dermocosmética, fitoterapia, podologia, sapatos ortopédicos e produtos de cuidado capilar. Nas montras que se encontram junto às vitrinas estão habitualmente expostos produtos em promoção e/ou sazonais.

Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de pequenas dimensões estão armazenados de acordo com a forma farmacêutica, ordem alfabética do nome e dosagem, segundo os métodos *First Expired*, *First Out* (FEFO) e *First In, First Out* (FIFO). Os comprimidos, cápsulas, supositórios, soluções auriculares, pomadas/cremes, inaladores e alguns colírios estão armazenados em gavetas metálicas deslizantes. As ampolas, soluções orais, desinfetantes, formulações injetáveis, testes de gravidez, tiras, lancetas e saquetas de granulados também se encontram nesses módulos mas em gavetas de maiores dimensões.

Os medicamentos e/ou produtos cujas dimensões são maiores, ou existem em maior quantidade, são guardados no armazém do piso inferior. Neste armazém também se

encontram os produtos ortopédicos, medicamentos de uso veterinário e outros materiais de logística da farmácia (sacos, material de escritório, rolos de impressão, entre outros).

Na FA são diariamente asseguradas todas as condições de humidade ($\leq 60\%$), temperatura ($< 25^{\circ}\text{C}$ para produtos em geral, à exceção dos produtos de frio que devem estar a temperaturas entre os $2-8^{\circ}\text{C}$ requeridas pelos produtos termolábeis), ventilação e iluminação exigidas para o armazenamento dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem (3). Estas condições proporcionam também um ambiente agradável aos utentes e aos funcionários enquanto estes permanecem no interior da farmácia. Os parâmetros atmosféricos referidos anteriormente são registados e supervisionados diariamente, através de sondas colocadas em vários locais da farmácia, garantindo as condições necessárias à conservação dos produtos armazenados (3).

Todos os equipamentos necessários ao funcionamento da farmácia estão plenamente operacionais, pois é rigorosamente seguido um plano de manutenção e calibração dos mesmos, cujas validações são periódicas. Assim, as sondas do frigorífico, os termo-hidrómetros, o banho termostaticado, as balanças analíticas e de pesagem e o tensiómetro são avaliados anualmente. Já os aparelhos de medição de parâmetros biológicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) são avaliados mensalmente. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar e participar na avaliação do registo de temperatura e humidade, assim como a calibração dos aparelhos de medição dos parâmetros bioquímicos.

2.2. RECURSOS HUMANOS

A equipa técnica da FA é composta por oito elementos: Dr.^a Anabela Martins dos Santos Rodrigues (proprietária e Diretora Técnica), Dr. José Ferreira Rodrigues, (proprietário), Dr.^a Cátia Marisa N. S. Barata Pereira (Farmacêutica Adjunta/Substituta), Dr.^a Joana Carolina Fernandes (Farmacêutica), Sr.^a D. Maria Salete C. Calvário Sucena (Técnica de Farmácia), Sr. José Carlos Carvalho Tavares (Técnico de Farmácia), Sr. Pedro Manuel R. Mendes Pires (Técnico de Farmácia) e Sr.^a D. Maria Irene R. Covas Carvalho (Técnica auxiliar de limpeza). Todos membros desta equipa estão devidamente identificados com um cartão que contém o nome e o título profissional de cada um.

Segundo o que está disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto as Farmácias de Oficina têm de ter obrigatoriamente, pelo menos, um Diretor Técnico e outro Farmacêutico, sendo que os Farmacêuticos devem, preferencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores. Estes podem ser auxiliados por Técnicos de Farmácia ou outros colaboradores adequadamente habilitados (2).

Como farmacêuticas, cabe às Dr.^{as} Anabela Rodrigues, Cátia Pereira e Joana Fernandes, a responsabilidade de promover e zelar pela saúde e bem-estar de todos os utentes da FA, garantindo um atendimento de qualidade, eficiência e segurança, no qual se promova o

correto e racional uso do medicamento. Acresce ainda às funções da Dr.^a Anabela Rodrigues o cargo de Diretora Técnica, que implica (2):

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.

A Dr.^a Cátia Pereira, como farmacêutica adjunta/substituta tem o dever de auxiliar a Diretora Técnica nas tarefas e atos a praticar pela mesma, substituindo-a na sua ausência.

Toda a equipa técnica da FA participa frequentemente em cursos de formação científica, seminários, simpósios, ações de formação, congressos, encontros profissionais e científicos. No decorrer do meu período de estágio tive a oportunidade de assistir a uma sessão de esclarecimentos organizada pela Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão, subordinada ao tema “Receita Médica Eletrónica no Sifarma 2000”, na qual os presentes foram elucidados sobre conceitos básicos de iniciação à utilização da mesma. Assisti ainda a uma segunda formação dedicada à dermocosmética organizada pelo grupo *L’Oréal*, onde foram dados a conhecer os novos produtos da marca e apresentadas algumas estratégias de venda cruzada.

2.3. SISTEMAS INFORMÁTICOS

Os sistemas informáticos são sem dúvida uma mais-valia na implementação de uma gestão racional do medicamento, facilitando a gestão de *stocks* e a administração financeira da farmácia. O *software* informático implementado na FA é o SIFARMA 2000, fabricado e comercializado pela *Glintt*. Este programa encontra-se instalado em todos os terminais de computador, possibilitando uma otimização da gestão de *stocks*, emissão de documentos e acesso a informações relacionadas com os medicamentos. Estes permitem também dar uma resposta mais rápida e eficiente aos utentes sempre que seja solicitado algum

aconselhamento mais específico. O SIFARMA 2000 potencia um atendimento de qualidade, com segurança e informação constantemente atualizada.

Na FA todos os equipamentos informáticos estão sujeitos a manutenção de forma a assegurar as condições ambientais e de funcionamento. Existem ainda sistemas que evitam a perda de informação em caso de avaria informática ou acidente e um plano de contingência em caso de falha no sistema informático.

2.4. INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO CIENTIFICA

Toda a documentação científica necessária aos farmacêuticos e aos restantes colaboradores da FA está disponível numa biblioteca inserida no gabinete da Diretora Técnica e têm-se especial cuidado com a atualização e organização da mesma. Deste modo, do vasto espólio disponível destaca-se a Farmacopeia Portuguesa XIX, o Formulário Galénico Português, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, documento das BPF, Circulares técnico-legislativas institucionais, Índice Nacional Terapêutico, Manual de Medicamentos Não Prescritos, Dicionário de Termos Médicos e Prontuário Terapêutico.

Apesar de toda a informação científica disponível, quando esta não é suficiente, o farmacêutico entra em contacto com o centro de documentação e informação do medicamento (CEDIME), procurando obter informação relativa a algum medicamento. Durante o período de estágio tive oportunidade de entrar em contato com este centro para obter esclarecimentos relativos a determinadas situações expostas por alguns utentes da farmácia. Recordo uma situação em particular, na qual contactei o CEDIME para a obtenção de informações relativas a um medicamento pertencente à classe dos bloqueadores de canais de cálcio comercializado em França (Figura 11). Aquando do contacto pretendia saber se haveria algum equivalente comercializado no nosso país e fui informada de que em Portugal estão disponíveis vários medicamentos desta classe, mas não com a substância ativa pretendida. Assim sendo, informei a utente de que deveria dirigir-se ao médico para que este autorizasse a substituição do mesmo.

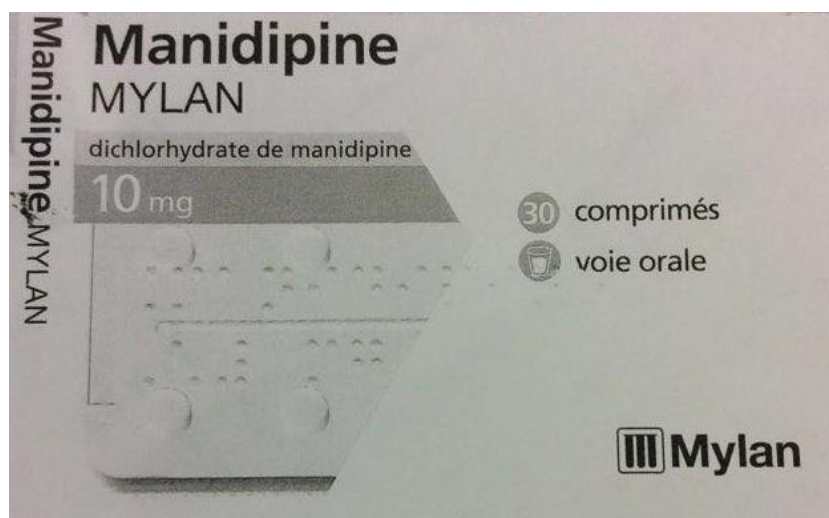


Figura 11. Bloqueador de canais de cálcio (*manidipine*) comercializado em França.

3. ARMAZENAMENTO E APROVISIONAMENTO

Atendendo à conjuntura atual e às dificuldades económicas que o setor da farmácia comunitária atravessa é fundamental a existência de uma eficiente e eficaz gestão dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde que constem na mesma. Assim, é essencial a existência de critérios de seleção de *stocks* e fornecedores, de forma a garantir que estão disponíveis os produtos necessários para os utentes, sem colocar em causa a utilização racional do espaço para o armazenamento e o capital disponível.

Depois de um primeiro contacto com todos os elementos da equipa técnica da Farmácia Avenida e de estar familiarizada com o espaço físico da mesma, iniciei o meu estágio na primeira etapa do circuito do medicamento dentro da farmácia comunitária, o aprovisionamento. Numa primeira fase, dediquei-me a arrumar os produtos após estes serem rececionados pelo Técnico de Farmácia. À medida que fui adquirindo mais competências, foi-me possível auxiliar na gestão dos prazos de validade e na elaboração de encomendas, tendo chegado ao fim do estágio com capacidades para realizar estas tarefas autonomamente.

3.1. ENCOMENDAS

A FA trabalha diariamente com dois armazenistas: *Alliance Healthcare* e *Cooprofar Farmácia*. No entanto, quando os produtos necessários não estão disponíveis no imediato nos armazenistas, recorre-se diretamente aos laboratórios. A escolha de fornecedores baseia-se em critérios como a proximidade, disponibilidade para várias entregas diárias, facilidade no contacto para resolução de problemas e oferta de condições de negociação vantajosas.

Na FA são feitas três encomendas diárias aos dois armazenistas, recorrendo ao Sifarma 2000 que gera automaticamente uma proposta de encomenda de acordo com os níveis de *stock* (definidos em função da rotatividade dos produtos). Esta proposta é editável, podendo ser alterada por forma a corresponder às necessidades reais da farmácia. A proposta de encomenda é minuciosamente analisada pelo Técnico de Farmácia, sendo a requisição final realizada através da internet na plataforma do armazenista ou através do Sifarma 2000.

Para além das encomendas feitas via *online*, também é possível fazer encomendas via telefone ou diretamente aos delegados dos laboratórios que se deslocam à farmácia.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar e fazer algumas encomendas *online* e por telefone.

3.2. RECEÇÃO DE ENCOMENDAS

As encomendas chegam à FA pela manhã, meio do dia e final da tarde. Na receção de todas elas procede-se à verificação de todos os produtos, garantindo que estão corretamente acondicionados, procedendo-se simultaneamente ao controlo dos prazos de validade. É também crucial confirmar que a encomenda vem acompanhada pela respetiva fatura ou guia de remessa (original e duplicado).

A receção de encomendas é também feita com recurso à plataforma do Sifarma 2000. O processo inicia-se fazendo o cruzamento do registo informático com o número da fatura da encomenda que se pretende rececionar, introduzindo-se de seguida o número de identificação do documento e o respetivo valor económico. Durante a receção faz-se a conferência qualitativa e quantitativa dos produtos, comparando com o que vem disposto na fatura. À medida que se vai fazendo a leitura ótica dos produtos, compara-se o número de embalagens, preço faturado e preço inserido na cartonagem (PIC), com o que consta na fatura. Quando o preço de venda ao público (PVP) não corresponde ao que consta na aplicação informática, este é atualizado. Porém, se houver outros produtos em *stock* com o preço antigo, não se faz qualquer alteração. Na receção é dada prioridade aos medicamentos termolábeis.

No final da receção da encomenda, o somatório registado no sistema informático deverá corresponder ao valor da fatura, assim como o número de unidades rececionadas.

Os produtos em falta são transferidos para outro fornecedor e são impressos os códigos de barras dos produtos por marcar. Para finalizar, as faturas ou guias de remessa são arquivadas e assinadas por quem fez a receção da encomenda.

Para as encomendas feitas por telefone ou instantâneas é necessário criar propostas de encomendas manuais, recorrendo ao menu “Gestão de Encomendas - Manual” do SIFARMA

2000. A proposta é enviada para o sistema interno e não para o fornecedor, para que seja rececionada da mesma forma que uma encomenda diária.

A atualização dos preços dos medicamentos é contante, sendo crucial perceber como é que se estes se calculam. O Estatuto do Medicamento, presente no DL n.º 176/2006 de 30 de agosto, afirma que “o regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados é fixado por decreto-lei” e é por isso que os produtos contêm um PIC previamente definido. Os produtos que carecem de PIC são marcados na farmácia de acordo com um fator de margem de lucro da mesma, dependendo do IVA e o tipo de produto (4,5,6).

3.3. RECLAMAÇÕES E DEVOLUÇÕES

Quando é necessário trocar ou devolver um produto gera-se uma nota de devolução, dentro de prazo de três dias após a entrega do mesmo. Deste modo, é necessário criar uma guia de devolução na qual se indica o fornecedor, a validade do produto, o motivo da devolução e algumas anotações que sejam consideradas pertinentes. De seguida, o Sifarma 2000 gera automaticamente uma guia de transporte para produto e é impressa, em triplicado, uma nota de devolução. As notas de devolução são carimbadas, assinadas e datadas, sendo que duas delas são enviadas ao fornecedor e a outra fica arquivada na Farmácia.

3.4. ARMAZENAMENTO

Logo no meu primeiro dia de estágio comecei a arrumar medicamentos e outros produtos farmacêuticos à medida que estes iam sendo rececionados. Dada a pluralidade de produtos que existem na farmácia, confesso que inicialmente esta não se revelou uma tarefa fácil, mas contribuiu largamente para a minha adaptação ao espaço físico da mesma. Na FA, depois de corretamente rececionados, os produtos são armazenados em expositores, gavetas, módulos, armários, frigorífico, armazém e laboratório, tendo em conta as suas características específicas (Figuras 12 e 13).



Figura 12. Armário para armazenamento de medicamentos.



Figura 13. Armazém do piso inferior da FA

3.5. GESTÃO DOS PRAZOS DE VALIDADE

A gestão dos prazos de validade é essencial à adequada organização dos produtos da Farmácia. Uma boa gestão garante a segurança dos utentes e evita perdas económicas para a Farmácia. O controlo dos prazos de validade é feito no momento de receção da encomenda, durante o ato da dispensa dos produtos e mensalmente.

No início de cada mês, o Sifarma 2000 gera uma lista de todos os medicamentos a expirar o prazo de validade nos 3 meses seguintes. Depois de emitida a lista, esta é conferida e atualizada produto a produto. Quando algum produto tem o prazo de validade a expirar é retirado da prateleira ou gaveta e enviado para o fornecedor com a respetiva nota de devolução. No decorrer do meu estágio fiz várias vezes a conferência deste tipo de listas.

4. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-MEDICAMENTO-UTENTE

Segundo o artigo 1º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico tem como dever primário a promoção da saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, colocando os interesses dos indivíduos à frente dos seus próprios de forma a garantir um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Para conseguir isto, o farmacêutico tem de dominar técnicas e conhecimentos que lhe permitam recolher e transmitir toda a informação necessária para corresponder às expectativas dos utentes.

A maior parte dos utentes que frequentam a FA dirigem-se a esta periodicamente, o que facilita o estabelecimento de relações de proximidade entre estes e os elementos da equipa técnica. Esta proximidade possibilita um atendimento mais personalizado que beneficia tanto profissionais como utentes. É da máxima importância que a informação cedida aos utentes seja simples, clara, compreensível e adaptada ao seu nível sociocultural dos mesmos, promovendo sempre o uso racional do medicamento, de forma a potenciar o resultado terapêutico (3). Para além da comunicação oral, é fundamental que a informação dada seja complementada com informação escrita. A informação escrita é um registo permanente fundamental para a *compliance* do utente. Durante a cedência do medicamento, o utente é informado acerca das indicações do mesmo, principais contraindicações, efeitos indesejáveis e reações adversas, posologia indicada pelo médico, duração do tratamento e precauções especiais.

Após o aconselhamento é crucial a monitorização do tratamento para prevenir ou detetar eventuais reações adversas ou interações farmacológicas que possam surgir. É também da responsabilidade dos farmacêuticos sensibilizar os utentes para que levem os medicamentos com a validade expirada ou já sem utilidade de volta à farmácia, para que os mesmos possam encaminhá-los para a Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora de Uso (VALORMED).

4.1. FARMACOVIGILÂNCIA

Qualquer pessoa pode e deve notificar reações adversas aos medicamentos (RAMs) à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), I.P. através do Portal do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). No entanto, cabe sobretudo aos profissionais

de saúde o dever de notificar todas as suspeitas de RAMs graves, mesmo as já descritas, assim como todas as suspeitas do aumento da frequência das mesmas. Para isto, é necessário o preenchimento do formulário de Notificação para Profissionais de Saúde, que deve ser posteriormente enviado ao INFARMED, I.P.

4.2. VALORMED

A VALORMED, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que gere os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e validade. Como já foi referido anteriormente, cabe ao farmacêutico incentivar os utentes a trazer os medicamentos fora de prazo ou uso para a Farmácia. Após a entrega das embalagens na farmácia, estas são recolhidas para caixas de cartão específicas para o efeito e, quando estas estão cheias, são fechadas e pesadas. Para finalizar, é preenchido o boletim (que acompanha a caixa) onde se regista o peso, número de código da ANF e o nome da Farmácia. As caixas são recolhidas pelos armazenistas e é arquivada uma cópia da ficha do contentor, devidamente rubricada pelo operador e pelo transportador.

5. DISPENSA DE MEDICAMENTOS

O atendimento ao público é a pedra angular do ramo da farmácia comunitária, sendo da maior importância o ato da dispensa dos medicamentos, pois acarreta grandes responsabilidades para o farmacêutico. Neste sentido, após avaliação da medicação, o farmacêutico cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos utentes mediante prescrição médica ou em regime de indicação farmacêutica, aconselhando, informando e apelando ao uso racional, seguro e correto dos mesmos. Antes da dispensa dos medicamentos, o farmacêutico avalia a medicação que vai ser cedida com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRMs), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação (RNMs) (3).

Dada a importância do atendimento ao balcão, fui desde início incentivada a contactar com as funcionalidades do Sifarma 2000 e com os cinco tipos de atendimento distintos que este permite fazer no módulo “Atendimento” (“s/ comparticipação”, “c/ comparticipação”, “suspensas”, “serviços” e “devoluções”). Logo durante a minha segunda semana de estágio, foi-me atribuído um código de acesso à aplicação informática, que me possibilitou simular vários atendimentos que contemplavam todos os tipos de atendimento referidos anteriormente. Ainda durante a minha segunda e terceiras semanas de estágio assisti a vários atendimentos executados pelas farmacêuticas e na quarta semana iniciei o meu atendimento ao público, sempre sob acompanhamento e supervisão de uma das farmacêuticas. No início da quinta semana, comecei a fazer atendimento ao público sozinha, mas sempre com o apoio dos membros da equipa técnica da FA. À medida que o tempo foi passando fui ficando mais

independente e autónoma. Evidentemente cometi muitos erros, mas pude aprender com eles, o que é, indiscutivelmente, a forma mais eficaz de autoaprendizagem.

Os MSRM são definidos como medicamentos que podem “constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar e se destinem a ser administrados por via parentérica” (4). Assim sendo, para que seja possível a dispensa deste tipo de medicamentos, os utentes têm que se deslocar à farmácia com uma receita médica.

Os medicamentos que não se enquadram na definição de MSRM são considerados MNSRM (4). Este tipo de medicamentos pode também ser prescrito pelo médico, mas são preferencialmente cedidos por indicação farmacêutica, como será discutido mais à frente.

5.1. PRESCRIÇÃO MÉDICA

Aquando da apresentação da prescrição médica (seja ela manual ou informática), o Farmacêutico deve avaliar e interpretar minuciosamente o que nela vem disposto.

5.1.1. Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A prescrição de medicamentos (incluindo medicamentos manipulados e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEPs)) e de outros produtos (por exemplo, lancetas e tiras para o autocontrolo da diabetes mellitus, produtos dietéticos, fraldas entre outros) tem de ser feita no modelo de receita médica aprovado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de novembro (5,6).

A prescrição deve ser eletrónica de forma a facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde e aumentar a segurança no ato da dispensa. As receitas também podem ser manuais desde que esteja assinalado no canto superior direito da receita a exceção legal (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês) e nela constem as vinhetas do médico prescriptor e do local de prescrição (5,6).

Assim sendo, quando a receita chega à Farmácia, para que esta seja validada/autenticada pelo Farmacêutico, este tem conferir os aspetos enunciados de seguida (3,5,6,7,8):

- Verificar a autenticidade da prescrição, número da receita, médico prescriptor e o local da prescrição;

- Identificar a data da prescrição, verificando a validade da receita visto que uma receita normal tem um prazo de 30 dias, a contar da data de emissão inclusive, e as receitas renováveis (1.ª via, 2.ª via e 3.ª via) têm um prazo de validade de seis meses a partir da data de emissão. Estas últimas receitas só podem conter medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração (enunciados na tabela 2 da Deliberação nº 173/CD/2011, de 27 de outubro) e produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus;

- Identificar o doente e a entidade financeira responsável. Esta entidade é a responsável pela comparticipação dos medicamentos. Na grande maioria dos casos a entidade comparticipa é o Serviço Nacional de Saúde (SNS), excetuando situações previstas em diplomas legais específicos, das quais se destacam:

- a. Utente usufrutuário de um subsistema de saúde (ex. SAVIDA, etc.);
- b. Utente com doença profissional;
- c. Utente não residente (Migrante);
- d. Utente com seguradora;

- Identificar o medicamento de acordo com o código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM). Este código é constituído pela denominação comum internacional (DCI) da substância medicamentosa, dosagem, forma farmacêutica e número de unidades. A prescrição pode ser feita através do nome comercial, quando o medicamento de marca não tem similares, ou o similar não é comparticipado.

- Identificar a dimensão da embalagem. Em cada receita apenas podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita, podendo ser prescritas duas embalagens por medicamento. Nos casos caso em que os medicamentos prescritos se apresentam sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento;

- Identificar a posologia e duração do tratamento;

- Identificar a referência ao regime de comparticipação de medicamentos, se aplicável:

- a. Utentes pensionistas abrangidos pelo regime especial de comparticipação - letra “R” nas receitas eletrónicas e vinheta verde nas receitas manuais;
- b. Utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação - identificados por menção ao respetivo despacho legal e com letra “O”;

- Verificar a existência de justificações técnicas pelo prescritor e agir de acordo com as mesmas:

a) “Exceção a) - Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I.P.”;

b) “Exceção b) - Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I.P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial”;

c) “Exceção c) - Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias”;

- Verificar a existência de diplomas que estabeleçam um regime especial de comparticipação de medicamentos para determinadas patologias ou grupos de doentes (exemplo: Psoríase, Alzheimer, etc);

- Identificar a assinatura do médico prescritor.

5.1.2. Interpretação da receita

Após validar e autenticar a receita médica, o Farmacêutico deve apurar para quem são os medicamentos, confirmando com o utente o objetivo da terapêutica e a adequação ao mesmo, preconizando uma correta farmacoterapêutica (6).

5.1.3. Obtenção e cedência do medicamento

No ato da dispensa, o Farmacêutico tem que informar o utente sobre a existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, comparticipados, e qual o mais barato. A farmácia é obrigada por Lei a ter em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo. Quando não existem genéricos, o farmacêutico tem que informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito, sobre o qual este pode exercer o seu direito de opção, sempre que não exista nenhuma restrição (6).

Muitos utentes, sobretudo os idosos, ainda não estão habituados à prescrição por DCI e não querem mudar de medicamento. Perante estas situações, pode solicitar-se ao utente que traga uma parte identificativa da embalagem do medicamento ou então, se o utente for cliente da farmácia, é possível consultar as vendas no Sifarma 2000 e confirmar a medicação que levou nas últimas vezes. Por outro lado, outros utentes questionam qual a diferença entre os medicamentos de marca e os genéricos e, após uma breve explicação, acabam por optar pelo genérico de preço mais barato ou confiam aos profissionais da farmácia o poder de decisão.

Depois da seleção de medicamentos, o Farmacêutico dirige-se à zona de armazenamento e recolhe-os, conferindo a dosagem, número de embalagens, o estado da embalagem e prazo de validade dos mesmos (3).

Depois de fornecer toda a informação necessária ao utente (via de administração, posologia, condições de conservação, possíveis reações adversas, entre outras informações que ache pertinentes), para garantir que o utente entendeu na totalidade a informação oral dispensada pelo médico e reforçada pelo farmacêutico, o farmacêutico pode pedir ao utente que repita o que este acabou de lhe dizer. Quase sempre é também necessário completar esta informação com informação escrita nas embalagens dos medicamentos (3).

5.1.4. *Processamento da receita*

O processamento da receita é feito no menu “Atendimento”, selecionando de seguida uma venda “Com Comparticipação”. Procede-se à leitura ótica dos códigos de barras dos medicamentos e verifica-se novamente o CNPEM, PVP e se foi aplicada alguma justificação técnica pelo médico prescriptor, processando a mesma quando assim for necessário. Através do menu “Planos”, é aplicado o regime de comparticipação presente na receita, indicando o organismo correspondente à entidade financiadora.

Para determinadas patologias, como por exemplo o Alzheimer e a Psoríase, existem diplomas/despachos que possibilitam uma maior comparticipação. Depois de selecionar o organismo de comparticipação, se os medicamentos prescritos tiverem indicação para as patologias supracitadas, a aplicação informática gera automaticamente uma janela que permite a escolha dos despachos, que apenas são inseridos se o médico os tiver referido na receita.

Finaliza-se o atendimento com a impressão do documento de faturação (no verso da receita) e da fatura, em nome do utente. Caso haja complementaridade entre os subsistemas, é necessário fazer uma cópia da receita original, de forma a imprimir ambos os organismos. O utente confirma que lhe foram cedidos os medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização, assinando a mesma. Para finalizar, a receita é rubricada, datada e carimbada pelo farmacêutico.

Em relação aos produtos e medicamentos não comparticipados, a dispensa processa-se de igual modo mas, como não se introduz o plano de comparticipação, não é necessário impressão no verso da receita.

5.1.5. *Medicamentos sujeitos a legislação especial*

Os medicamentos manipulados, MEPs, produtos dietéticos com carácter terapêutico, produtos destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus e outros, que estão sujeitos a legislação especial devem ser prescritos isoladamente, isto é, a receita médica não pode conter outros

medicamentos/produtos (5,6). Atendendo à maior complexidade dos MEPs, estes serão discutidos separadamente.

5.1.5.1. Medicamentos contendo Estupefacientes e Psicotrópicos (MEPs)

Os MEPs são um grupo farmacológico que merece especial atenção no ato da dispensa, pois além de alterarem temporariamente o comportamento, estado de consciência, percepção da realidade e humor, estes causam também uma forte dependência. Deste modo, a cedência deste tipo de medicamentos é feita ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (9).

Os medicamentos que contenham uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica (compreendidas nas tabelas I e II anexas ao DL n.º 15/93, de 22 de janeiro, ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro) têm que ser prescritos isoladamente (6).

Para que seja possível a dispensa deste tipo de medicamentos, a aplicação informática exige ao farmacêutico que este registe o nome e morada do doente; nome do médico prescritor; número da receita médica; nome, morada, idade, número e data de validade do bilhete de identidade/cartão de cidadão da pessoa que os vai adquirir. De seguida é emitido um talão com os dados solicitados (documento de psicotrópicos) e é feita uma cópia da receita original, à qual se anexa o referido talão (6). As cópias destas receitas têm de ser arquivadas por data de dispensa e guardadas na farmácia por um período mínimo de três anos. A receita original é utilizada para efeitos de comparticipação (6).

No final de cada mês, os fornecedores enviam à farmácia o resumo dos MEPs que esta requisitou durante esse período. Posteriormente, este documento é comparado com a “Lista de entradas” (compras) de MEPs, que é gerada automaticamente pelo Sifarma 2000. Também é gerada uma “Lista de saídas” (vendas) que é anexada às cópias das receitas com os restantes documentos. A farmácia tem obrigatoriamente de enviar a documentação relativa ao circuito destes medicamentos ao INFARMED, I.P. como está descrito na Tabela 3 (6).

Tabela 3. Requisitos dos MEPs de envio obrigatório ao INFARMED, I.P.

	Lista de Entradas	Lista de Saídas	Mapa de Balanço	Cópias das receitas manuais
TABELAS I,II-B, II-C	Trimestralmente ¹	Mensalmente ²	Anualmente ³	Mensalmente ⁴
TABELAS III E IV (inclui benzodiazepinas)	Anualmente ³	Não se aplica	Anualmente ³	Não se aplica

1.Até 15 dias após o termo de cada trimestre, 2.Até ao dia 8 do segundo mês depois da dispensa, 3.Até dia 31 de janeiro do ano depois da dispensa, 4.Até ao dia 8 do mês a depois da dispensa

5.2. AUTOMEDICAÇÃO E INDICAÇÃO FARMACÊUTICA

A automedicação é definida como a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente (3). Nestes casos, é da responsabilidade do farmacêutico averiguar a necessidade de utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize de forma segura e controlada, fazendo um uso racional dos medicamentos. A prática da automedicação é cada vez mais comum devido a diversos fatores, entre os quais o aumento do acesso a MNSRM, causado pela liberalização da sua venda fora do circuito das farmácias e pelo aumento de divulgação destes produtos por parte dos *media*.

A prática da automedicação sem indicação farmacêutica acarreta graves riscos para a saúde dos utentes, desde logo o diagnóstico incorreto do distúrbio e a inadequação do tratamento farmacológico do mesmo. Podem também ocorrer casos de automedicação na qual se verifiquem reações alérgicas, efeitos secundários, dosagem, posologia e duração do tratamento incorretos, interação com outros medicamentos, possibilidade de mascarar sintomas associados a patologias mais graves, entre outros (3).

Cabe ao farmacêutico assegurar-se que possui a informação necessária para avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada doente e, se necessário, ceder a medicação mais adequada. Neste sentido, é tão importante para o farmacêutico saber quais as perguntas a fazer, como quais as respostas a dar. Para tal, este deve ter informação sobre quais os sintomas que o doente apresenta, há quanto tempo persistem e quais as medidas que já foram tomadas para tentar resolver o problema. Se os sintomas forem associados a uma possível patologia grave o doente deverá ser imediatamente encaminhado para o médico. No caso de patologias menores, deverá ser fornecida toda a informação necessária ao utente, devendo ser-lhe apenas dispensados medicamentos em caso de manifesta necessidade.

A tabela com as situações que são passíveis de automedicação está presente no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho (10). Nas situações de automedicação o farmacêutico deverá favorecer a segurança e eficácia, tanto no aconselhamento e dispensa de MNSRM, como no acompanhamento e avaliação do seu uso. Neste sentido, é dada especial atenção aos grupos populacionais de maior risco e que têm maior suscetibilidade de ocorrência de PRMs, nomeadamente as crianças, grávidas e idosos.

6. ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE

Para além dos medicamentos, a farmácia também tem à disposição dos utentes uma vasta e variada gama de outros produtos de saúde, que constituem uma oportunidade de negócio rentável, dada a sua procura exponencial.

6.1. PRODUTOS DE DERMOFARMÁCIA, COSMÉTICA E HIGIENE

Os Produtos cosméticos encontram-se definidos no Decreto-Lei n.º 113/2010, 21 de Outubro como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (11).

Estes produtos ocupam a maior parte da zona de atendimento da FA, tendo em conta a sazonalidade e as promoções que possam existir e estão armazenados por categorias consoante a sua marca e indicação.

Esta área foi outro dos grandes desafios no decorrer do meu estágio, pois não me senti minimamente preparada para prestar qualquer aconselhamento, devido à falta de conhecimentos sobre estes produtos. Contudo, o apoio constante das farmacêuticas da farmácia e a leitura de *flyers* e folhetos informativos das marcas vendidas na FA, fez com que eu me fosse familiarizando mais com os produtos existentes no mercado e com as respetivas indicações.

6.2. PRODUTOS PARA ALIMENTAÇÃO ESPECIAL E DIETÉTICA

O Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de Junho, considera que os géneros alimentícios destinados a alimentação especial são “géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que

correspondem a esse objetivo”. O produto dietético é definido no Decreto-Lei nº315/70 de 8 de Julho como um “produto de natureza alimentar que, possuindo valor nutritivo exclusivo ou predominante, se distingue dos géneros alimentícios correntes pela sua composição particular e para as modificações de ordem física, química ou biológica ou de outras resultantes do seu processo de fabrico e se destina a completar ou substituir parcialmente os alimentos habituais ou a satisfazer as necessidades nutritivas das pessoas, em que o processo normal de assimilação ou o metabolismo estejam perturbados” (12,13).

Esta categoria de medicamentos integra uma vasta e variada gama de produtos que visa corresponder às necessidades fisiológicas particulares de indivíduos sadios (ex. alimentação de mulheres grávidas, lactantes ou pessoas idosas), pessoas submetidas a esforços físicos não habituais (ex. desportistas) ou indivíduos que se encontram em condições metabólicas anormais e que necessitam de alimentação enriquecida ou empobrecida de determinado nutriente (12).

Durante o meu estágio constatei que os produtos mais solicitados são os dietéticos destinados à alimentação infantil, nomeadamente os leites, boiões de alimentos variados e papas.

6.3. FITOTERAPIA E SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS (NUTRACÊUTICOS)

O Estatuto do Medicamento define produto fitoterapêutico, ou medicamento à base de plantas, como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas; uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (4). Os produtos fitoterapêuticos mais solicitados na FA destinam-se a problemas gastrointestinais associados a obstipação, de entre os quais, os mais procurados são Bioarga®, Tisana®, Moreno® e Fitos®.

Segundo o que está disposto no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (14). Dentro desta categoria, os produtos mais vendidos na FA é o Centrum®, Cerebrum®, Magnésio-B®, Magnésio-Ok®, maioritariamente procurados por estudantes ou idosos.

6.4. PRODUTOS E MEDICAMENTOS DE USO VETERINÁRIO (MUV)

Segundo o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, Medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doença em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (15).

O Fundão é uma cidade localizada no meio rural, pelo que quando os utentes necessitam de medicamentos e/ou produtos veterinários para os animais que criam, dirigem-se frequentemente à farmácia. Os produtos mais solicitados são os desparasitantes internos e externos, as pilulas com vista à interrupção do cio e interrupção da lactação nas cadelas e gatas, Terramicina, coalho para o leite e algumas vacinas.

No momento da dispensa é essencial alertar o utente para a correta forma de administração e utilização dos mesmos. O farmacêutico deve ainda certificar-se de que o produto é adequado ao animal em questão, bem como ao peso e idade deste.

6.5. DISPOSITIVOS MÉDICOS

O Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, define dispositivo médico como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença ou de uma lesão ou deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da concepção” (16).

Os dispositivos médicos são classificados de acordo com critérios definidos pela Comissão Europeia em:

- Classe I: dispositivos de baixo risco;
- Classe IIa: dispositivos de médio baixo risco;
- Classe IIb: dispositivos de alto médio risco;
- Classe III: dispositivos de alto risco.

Esta classificação baseia-se nos potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo e os possíveis incidentes relacionados com as características e/ou funcionamento do mesmo, a

duração do contacto do dispositivo com o corpo humano, a invasibilidade do corpo humano e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo.

Durante o estágio contactei diariamente com uma grande diversidade de dispositivos médicos, nomeadamente ligaduras, pensos, algodão, fraldas, meias de compressão, termómetros, seringas sem agulha, seringas com agulha, compressas, luvas, preservativos, entre outros.

7. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

A preparação de medicamentos manipulados é uma atividade da exclusiva responsabilidade do farmacêutico. Apesar de se tratar de uma área cada vez menos recorrente devido ao desenvolvimento exponencial da indústria farmacêutica, esta ainda traz vantagens como a personalização e individualização da terapêutica para cada utente. A preparação de medicamentos em pequena escala na farmácia a partir de matérias-primas existentes na mesma segue as BPF e as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.

Uma vez que a qualidade dos medicamentos manipulados está diretamente relacionada com a qualidade das matérias-primas utilizadas, todas elas são acompanhadas por um boletim analítico. Aquando da chegada das matérias-primas à farmácia é preenchida uma “Ficha de Movimentos” para cada uma, à qual se anexa o boletim de análises. Esta Ficha modelo do Formulário Galénico Português (FGP) inclui informações relativas à receção (fornecedor, nº fatura, data da receção, lote, validade, quantidade rececionada, etc.) e uma tabela destinada ao registo da utilização da matéria-prima (data de preparação de manipulado, quantidade usada, quantidade em armazém, quantidade vendida a granel, quebras e operador), sendo depois arquivada num *dossier* (17).

A portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, define Medicamento Manipulado como qualquer fórmula magistral (se preparado segundo receita médica) ou preparado oficial (se preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário) que seja preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico e que é destinado a ser dispensado diretamente aos utentes assistidos pela farmácia (18).

Quando o médico prescreve uma fórmula magistral tem que identificar o medicamento na receita como “MANIPULADO”, podendo descrever a técnica de preparação ou utilizar a expressão F.S.A (faça-se segundo a arte), segundo a qual cabe ao farmacêutico saber como preparar.

Nas instalações da FA existe um laboratório de preparação de manipulados (Figura 14) que obedece ao disposto na Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro, dispondo de todo o equipamento mínimo obrigatório à prática deste ofício. A preparação, acondicionamento,

rotulagem, controlo e registo dos medicamentos manipulados são feitos no laboratório (3, 19).



Figura 14. Laboratório da FA.

Aquando da preparação dos manipulados, os farmacêuticos da FA têm à sua disposição toda a bibliografia necessária, sendo que esta inclui o Formulário Galénico Português, a Farmacopeia Portuguesa XIX e toda a legislação relativa à preparação dos mesmos (18).

Depois de preparado o manipulado, procede-se ao preenchimento da ficha de preparação do mesmo. Estes documentos são arquivados e servem como registo de todas as preparações efetuadas até ali. A ficha de preparação contém o número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do doente e do médico prescritor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo preço de venda ao público de acordo com a legislação em vigor (17).

O preço do manipulado é calculado de acordo com o disposto na Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho e resulta da soma dos preços de todos os componentes utilizados e dos honorários da respetiva manipulação, sujeitando-se a um IVA de 6% e à adição do preço da embalagem (20).

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar três manipulados, sempre sobre supervisão da Dr.^a Cátia Pereira, relativos a pomada oftálmica de ciclosporina 3%; creme de ureia e ácido salicílico; e pomada de mentol e betametasona. Para preparar estes manipulados contatei o LEF que é uma empresa que presta serviços às farmácias comunitárias e hospitalares através do fornecimento de apoio científico para a preparação de manipulados. No Anexo V, encontra-se uma cópia da ficha de preparação da pomada oftálmica de uso veterinário de ciclosporina a 3% (Figura 15), bem como da informação enviada pelo LEF, para a preparação da mesma. A preparação deste manipulado foi sem dúvida aliciante na medida

em que tive de manusear cápsulas moles, com as quais nunca tinha tido contacto no contexto da manipulação de medicamentos.



Figura 15. Manipulação das cápsulas moles de ciclosporina necessárias à preparação da pomada oftálmica de ciclosporina 3%.

8. OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS NA FARMÁCIA

Na FA, para além de todas as atividades já descritas inerentes à prática farmacêutica, estão instauradas diversas ações na área da saúde, nas quais os farmacêuticos têm um papel preponderante e indispensável (2). Neste sentido, os utentes têm acesso à medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (altura, peso, índice de massa corporal, pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos e teste de gravidez) e a administração de injetáveis e de vacinas fora do plano nacional de vacinação. Estes serviços são prestados no gabinete de atendimento ao utente, estando este devidamente equipado para o efeito (Figura 16).



Figura 16. Gabinete de atendimento ao utente da FA.

Além destes serviços farmacêuticos, os utentes da FA, têm acesso a consultas semanais de podologia e nutrição/dietética, levadas a cabo por especialistas das respetivas áreas. Estes serviços adicionais visam, além da promoção da saúde, fomentar o contacto com outros profissionais de saúde e captar novos utentes para a farmácia.

No decorrer do estágio tive oportunidade de determinar a Pressão Arterial (PA), Glicémia Capilar, Colesterol Total e Triglicéridos, como explicado mais à frente. Relativamente aos testes de gravidez, a grande maioria das utentes preferiram fazê-los fora da farmácia. Adverti as utentes que deviam realizar o teste com a primeira urina da manhã (que é mais concentrada em gonadotrofina coriónica humana (HCG)) e que se o resultado fosse positivo deviam consultar um médico ou farmacêutico antes de tomarem qualquer medicamento. Houve apenas uma utente que trouxe um recipiente com a primeira urina da manhã até à farmácia e que pediu que fosse eu a executar teste.

8.1. DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS

A correta determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos requer que os aparelhos utilizados estejam devidamente validados e calibrados, como já foi referido anteriormente.

8.1.1. Pressão Arterial (PA)

A medição da PA é fundamental para o autocontrolo de uma patologia que afeta milhares portugueses, a hipertensão arterial (HTA). O controlo deste parâmetro fisiológico permite ainda despistar possíveis casos de HTA e prevenir complicações que possam advir da doença.

O farmacêutico tem o dever de alertar os utentes sobre os riscos desta patologia, na medida em que a falta de informação pode traduzir-se numa *compliance* reduzida, o que certamente resultará na falha do tratamento.

Na FA a medição da PA com recurso a esfigmomanómetro manual ou digital é completamente gratuita. Antes de fazer a medição, o doente deve sentar-se e repousar durante cinco a dez minutos. É também importante que não tenha fumado ou ingerido café ou bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos antes da medição. Enquanto o utente repousa, o farmacêutico pode questioná-lo sobre qual motivo pelo qual pretende medir a PA, se sofre de HTA e, no caso da resposta ser afirmativa, saber se segue alguma terapêutica e que medicamentos é que esta inclui. Esta conversa inicial ajuda o utente a sentir-se mais confortável, mas durante a medição o utente deve evitar falar ou mexer-se.

Depois da medição, é fundamental incentivar o utente hipertenso a ter uma prática desportiva regular, controlar o seu peso, manter uma dieta saudável (com restrição no consumo sal e bebidas alcoólicas) e recomendar a cessação tabágica.

Os valores de referência (mmHg) segundo a Guideline Europeia para o controlo da hipertensão arterial são os seguintes (21):

Tabela 4. Valores de referência (mmHg) para a PA.

	Ótimo	Normal	Normal alto	HTA			
				Grau I	Grau II	Grau III	Sistólica Isolada
Pressão Sistólica	<120	129-120	130-139	140-159	160-179	≥ 180	≥140
Pressão Diastólica	<80	80-84	85-89	90-99	100-109	≥ 110	<90

8.1.2. Glicémia Capilar

A determinação da glicémia capilar faz-se recorrendo a um aparelho próprio para o efeito. Antes de iniciar o teste é necessário questionar o utente se este se encontra em jejum ou há quantas horas comeu pela última vez, pois os valores de referência variam em função disto. Os valores de referência da glicémia (mg/dl) pré e duas horas pós prandial estão sistematizados na Tabela 5, de acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) 2007:

Tabela 5. Valores de referência para a glicémia (mg/dl)

	Normal	Elevado
Pré-prandial	70-109	>126
Pós-prandial	<140	>140

Antes de iniciar o teste recolhe-se uma amostra de sangue capilar, obtida por picada no dedo com uma lanceta. A amostra é recolhida para uma tira de medição que foi antecipadamente inserida no aparelho de medição. O farmacêutico deve lembrar os utentes, aos quais foi diagnosticado diabetes, que devem praticar exercício físico de forma moderada e controlada, ter uma alimentação saudável, monitorizar frequentemente os níveis de glicémia, cumprir com o esquema terapêutico que lhes foi prescrito e fazer visitas regulares ao médico.

Durante o meu período de estágio foi-me dada a oportunidade de planejar um rastreio gratuito à glicémia durante uma semana direcionado a todos os utentes da FA (Anexo VI). Para a realização deste rastreio contei com a preciosa ajuda de toda a equipa técnica da farmácia. Infelizmente o rastreio teve pouca adesão e não foi possível recolher dados suficientes para realizar o estudo populacional pretendido.

8.1.3. Colesterol total

A hipercolesterolemia é também uma das principais causas de algumas complicações cardiovasculares frequentemente encontradas na população portuguesa, nomeadamente a aterosclerose. Uma alimentação equilibrada e uma prática de exercício físico regular são essenciais para evitar distúrbios neste parâmetro bioquímico. O colesterol total resulta da soma dos diferentes tipos de colesterol (HDL, LDL, VLDL e IDL) e pode ser medido com recurso a uma amostra de sangue capilar e um aparelho próprio. Para este teste o utente não precisa de estar em jejum uma vez que a colesterolemia não é influenciada pela alimentação. Atualmente os valores de referência desejáveis para o colesterol são <190 mg/dl.

8.1.4. Triglicéridos

A hiperlipemia é uma patologia que resulta do aumento dos triglicéridos que circulam no sangue. Esta doença pode dever-se a causas genéticas, alimentares (dieta rica em gordura animal e hidratos de carbono), sedentarismo, tabagismo e *stress*, sendo um dos principais fatores de risco das doenças cardiovasculares.

A determinação e o aconselhamento são em tudo semelhantes à do colesterol total. Atualmente os valores de referência desejáveis para os triglicéridos são <150 mg/dl.

8.2. FORMAÇÃO E EDUCAÇÃO DA POPULAÇÃO

O farmacêutico comunitário ocupa uma posição privilegiada em termos de proximidade e contacto com os utentes. Como tal, este tem o dever de zelar pela saúde da população em geral, educando os utentes, de forma a que estes fiquem alerta e tenham especial cuidado com certas patologias cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos, como é o caso da diabetes mellitus. Neste sentido, durante o meu período de estágio dirigi uma sessão de esclarecimentos sobre esta patologia, intitulada “A Diabetes”, direccionada para crianças do 8º ano do ensino básico da Escola E.B. 2/3 da Serra da Gardunha. A sessão de esclarecimentos abordou os seguintes aspetos: “O que é a Diabetes?”; “Quais as principais causas e consequências da Diabetes?”; “Tenho Diabetes... E agora?” e “A diabetes tem Cura?”. No Anexo VII encontra-se a apresentação que foi projetada para os alunos. Este acabou por ser um desafio aliciante na medida em que, ao contrário do expectável, as crianças colocaram várias dúvidas e questões bastante pertinentes. Foi sem dúvida uma plateia bastante exigente, mas também muito dinâmica, tornando-se este num dos momentos de estágio que guardo com muito carinho.

9. CONTABILIDADE E GESTÃO

A gestão de uma farmácia comunitária integra várias áreas, nomeadamente, a gestão de recursos humanos, financeiros e materiais e está a cargo da Diretora Técnica da farmácia.

9.1. GESTÃO E FORMAÇÃO CONTÍNUA DOS RECURSOS HUMANOS

A distribuição das funções e responsabilidades dos vários colaboradores da farmácia é crucial ao bom, eficaz e eficiente funcionamento da mesma, o que se vai refletir no serviço prestado aos utentes.

Visto que o ramo das Ciências Farmacêuticas está em constante evolução, é essencial manter uma formação contínua de todos os elementos da equipa da farmácia. Neste sentido, a formação pode ser interna (se realizada por um colaborador da farmácia) ou externa (através de formações desenvolvidas por diversas marcas e laboratórios).

9.2. RECEITUÁRIO E FATURAÇÃO

9.2.1. *Conferência diária da faturação*

Quando é dispensado um medicamento participado, o sistema informático atribui a cada receita um documento de faturação que é impresso no verso desta, e que contém: identificação da farmácia e do Diretor Técnico, código DATAMATRIX, data da dispensa da

medicação, código do organismo, código do operador, número do lote da receita e série, códigos de barra dos medicamentos dispensados, nome do medicamento, quantidade dispensada, preço de cada medicamento e respetivos encargos para o utente e para o organismo que comparticipa.

Depois da emissão do documento de faturação da receita, o operador confere todos os parâmetros referidos anteriormente para detetar *A priori* algum erro que possa ter ocorrido. Todavia, depois desta conferência, as receitas voltam a ser todas conferidas para assegurar que a dispensa foi corretamente efetuada. Na FA esta conferência está a cargo da Farmacêutica Adjunta/Substituta e de uma Técnica de Farmácia. Sempre que se detetam erros no receituário tomam-se as medidas necessárias para a sua correção.

Após segunda conferência do receituário, este volta a ser todo conferido pela Diretora Técnica. Depois, as receitas são agrupadas por organismos e, dentro destes, por ordem numérica, até perfazer a totalidade de trinta receitas por lote.

9.2.2. Faturação Mensal do Receituário

Para que a farmácia seja reembolsada pelos diversos organismos que comparticipam os utentes é necessário o envio mensal do receituário devidamente conferido para as respetivas entidades. Para o efeito, emite-se um “Verbete de Identificação de Lote” que é devidamente carimbado e anexado ao respetivo lote de receitas. Este verbete inclui o nome e código da farmácia, mês e ano da respetiva fatura, código, tipo e número sequencial do lote, número total dos lotes entregues no mês, quantidade de receitas, quantidade de etiquetas, somatório total do lote correspondente ao PVP, valor total do lote pago pelos utentes e, por fim, importância total do lote a pagar pelo Estado. De seguida são emitidos a “Relação Resumo dos Lotes” que sistematiza a totalidade dos lotes de cada organismo e a “Fatura Mensal de Medicamentos”, na qual consta o valor total das receitas para cada entidade participante.

O envio dos lotes faz-se através dos CTT e estes são acompanhados pelos verbetes de identificação, duas cópias da fatura e duas cópias do resumo de lotes. As receitas que dizem respeito ao SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) na Maia. Uma cópia da fatura fica arquivada na farmácia, uma é enviada para a ANF e outra fica para o responsável financeiro. O CCF emite e envia, à farmácia, um comprovativo da receção da faturação do mês anterior. O valor das participações do Estado é enviado às farmácias através da ANF.

Para as restantes entidades o processo é semelhante, mas toda a documentação é enviada primeiramente para a ANF e é esta quem a remete posteriormente para cada uma das entidades responsáveis. Cada organismo devolve o valor da participação à ANF, para depois ser enviado às farmácias.

No meu período de estágio, além da conferência diária e posterior correção quando necessário, tive oportunidade de acompanhar o processo de faturação no término do mês de abril.

10. CONCLUSÃO

Indubitavelmente, o estágio é um complemento fulcral na formação académica de um futuro farmacêutico, dado que é através dele que toda a teoria apreendida ao longo de cinco anos é transferida para a realidade prática do quotidiano de uma farmácia. Neste sentido, foi enquanto estagiária que senti que tinha de ser mais proactiva e procurar esclarecer as minhas dúvidas e adquirir novos conhecimentos não só sobre medicamentos, mas também sobre os inúmeros produtos que dispensava diariamente.

Durante o estágio pude constatar que o farmacêutico desempenha um papel essencial na educação e promoção da saúde da população e, contrariamente ao que era espectável da minha parte, os utentes depositam imensa confiança no aconselhamento que este lhes presta. Como exemplo disso mesmo, estão documentadas dois casos clínicos (Anexos VIII e XIX) nos quais estive envolvida. No entanto, há ainda um longo caminho a percorrer pois, como profissional de excelência, o farmacêutico tem competências para fazer ainda mais e melhor pela saúde dos portugueses.

Resta-me por fim agradecer a toda a equipa da Farmácia Avenida, que me receberam de braços abertos e que sempre se mostraram disponíveis para me auxiliar em tudo e prestar-me todos os esclarecimentos necessários. Deixo um agradecimento especial a Dr.^a Anabela Rodrigue, Dr.^a Cátia Pereira e Dr.^a Joana Fernandes que contribuíram para que esta experiência se tornasse ainda mais aliciante e gratificante. Este estágio acabou por superar todas as minhas expectativas, na medida em que todos os dias fui aliciada com novos desafios que me levam a querer fazer sempre mais e melhor pelo utente e pela classe farmacêutica.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Deliberação n.º2473/2007, de 28 de Novembro - Áreas mínimas das farmácias de oficina e requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis, pp. 1-5, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2010.
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, pp.6083-6091, Diário da República, 1.ª série — N.º 168, Ministério da Saúde, 2007.
3. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), 3ª Edição, Conselho Nacional da Qualidade, 2009.
4. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento, pp. 1-246, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2006.
5. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, versão 3, pp. 1-26, INFARMED, ACSS e Ministério da Saúde, 2014.
6. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio - Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Diário da República, 1.ª série — N.º 92, pp. 2-7, Ministério da Saúde, 2012.
7. Despacho n.º 15700/2012, de 10 de dezembro - Aprova os modelos de receita médica, no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Diário da República, 2.ª série — N.º 238 , pp 1-3, Ministério da Saúde, 2010.
8. Código Deontológico dos Farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos, 1998.
9. Decreto-Lei n.º 15/03, de 22 de janeiro - Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, pp. 1-43, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 1991.
10. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de junho - Lista das situações de automedicação, pp. 1- 3, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2007.
11. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. Diário da República, 1.ª série — N.º 205, pp. 1-49, Ministério da Saúde, 2010.
12. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho - Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial. Diário da República, 1.ª série — N.º 118, pp. 2198 - 2201, Ministério da agricultura, desenvolvimento rural e das pescas, 2010.
13. Decreto n.º 315/70, de 8 de julho. Diário da República, 1.ª Série nº 157, pp 892-894, Ministério da Economia e da Saúde e da Assistência, 1970.

14. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho - Legislação nacional sobre alimentação e segurança alimentar. Diário da República — 1.ª série-A — N.º 147, pp. 3724-3728, 2003.
15. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho - Estatuto do medicamento veterinário. Diário da República, 1ª série. N.º 145 de 29 de junho de 2008.
16. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho - Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios. Diário da República, 1.ª série — N.º 115, Ministério da Saúde, 2009.
17. Formulário Galénico Português, Capítulo 3: Recomendações Gerais, pp 1-49, 2005.
18. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, pp. 1-8, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
19. Deliberação n.º1500/2004, 7 de Dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
20. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, pp. 4-7, Legislação Farmacêutica Compilada, INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, 2004.
21. Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, pp.1-93, Sociedade Portuguesa da Hipertensão, 2014.

Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar - Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. (Covilhã)

1. INTRODUÇÃO

Após o estágio na vertente de Farmácia Comunitária, o estágio em Farmácia Hospitalar deu-me uma visão mais ampla e global acerca do papel do farmacêutico, pois neste tive o privilégio de contactar com algumas terapêuticas e procedimentos realizados exclusivamente em contexto hospitalar.

O Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) é uma instituição de prestação de cuidados de saúde que abrange uma grande população e, por isso, possui vários serviços diferenciados de forma a conseguir atender às necessidades dos doentes. Na vanguarda dos cuidados de saúde, o CHCB conta com o imprescindível apoio dos Serviços Farmacêuticos (SF). Este apoio é dado ao nível da gestão, logística, distribuição e farmacotecnia do medicamento.

O relatório que se segue descreve as atividades que acompanhei e executei durante o período de estágio nos SF do CHCB, de 20 de abril a 12 de junho de 2015.

2. ORGANIZAÇÃO E GESTÃO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

O setor de aquisição e logística dos SF do CHCB é muito bem organizado e totalmente gerido pelo sistema integrado de gestão do medicamento (SIGM). Este setor tem como funções a aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos produtos médicos que chegam ao CHCB e ocupa em permanência um farmacêutico, um técnico e diagnóstico e terapêutica (TDT), um assistente operacional (AO) e três elementos dos serviços de logística hospitalar (SLH).

2.1. SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS

Tendo por base o paradigma atual da oferta/procura do mercado do medicamento é fundamental que exista, por parte das grandes instituições de saúde, uma seleção racional dos medicamentos e dispositivos médicos de forma a garantir terapêuticas eficazes e economicamente favoráveis. A seleção dos medicamentos utilizados no CHCB fica a cargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Para a seleção dos medicamentos a adquirir, a CFT apoia-se maioritariamente no formulário hospitalar nacional de medicamentos (FHNM) e ainda noutras evidências científicas. Depois de ser emitido um parecer positivo por parte da CFT, os novos medicamentos são incluídos no guia farmacoterapêutico (GFT) do CHCB. Este GFT contém a lista de todos os medicamentos utilizados na instituição, diferindo de hospital para hospital.

O farmacêutico responsável pelo setor de aquisições e logística faz parte da CFT e, desta forma, pode fazer recomendações à mesma com o objetivo de conseguir melhores condições de aquisição.

Quando surge a necessidade de introduzir um medicamento que não está incluído no GFT, o médico requerente tem de elaborar um pedido à CFT, preenchendo para isso um formulário próprio, onde deve expor as razões terapêuticas que suportam a necessidade da introdução deste medicamento no GFT. Após análise do pedido, a CFT aprova ou rejeita a introdução do medicamento. Da mesma forma, também é possível remover medicamentos do GFT, realizando um procedimento muito semelhante ao descrito anteriormente.

2.2. AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS

Após a seleção dos medicamentos inicia-se o processo de aquisição, ficando este a cargo dos SF em articulação com o SLH. Todos os medicamentos e dispositivos médicos existentes nos SF têm predefinido um ponto de encomenda baseado no consumo médio de 3 semanas (21 dias). Quando estes se encontram abaixo do seu ponto de encomenda, o sistema informático emite um aviso de forma a alertar o farmacêutico da área para a necessidade de efetuar uma nova encomenda. Todos os artigos em sugestão são analisados relativamente ao consumo dos últimos meses e do *stock* atual e, com base nestes dados, tenta-se prever o consumo futuro dos mesmos. Só depois dessa análise e, atendendo à rotatividade do produto e ao tipo de consumo do mesmo (regular, muito irregular ou pontual), é elaborado o pedido de compra. Após a elaboração o pedido é enviado por via eletrónica para o SLH. Se se tratar de um pedido normal as encomendas podem demorar cerca de 7 dias a ser entregues se, por outro lado, se tratar de um pedido urgente demora 48h no máximo. Desta forma garante-se a disponibilidade dos artigos necessários.

As aquisições podem ser feitas por concurso público centralizado (recorrendo ao catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde); concurso público organizado pela própria instituição, negociação direta com laboratórios ou fornecedores; compra direta, contactando com a empresa titular da autorização de introdução no mercado (AIM) e compras urgentes a fornecedores locais, como por exemplo às farmácias comunitárias ou à Plural.

Para medicamentos com benefício clínico comprovado que não tenham AIM em Portugal mas, esta tenha sido concedida num país estrangeiro, podem ser efetuadas aquisições de medicamentos ao abrigo de uma autorização de utilização especial (AUE). Esta utilização especial requer uma autorização prévia do INFARMED e, para a sua obtenção, o diretor do serviço requerente deve submeter à entidade reguladora uma justificação clínica. Para a aquisição de MEPs e benzodiazepinas é necessário o preenchimento do Anexo VII, um impresso da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, próprio para o efeito.

O indicador de qualidade da gestão de *stocks* instituído no CHCB baseia-se na monitorização do número de ruturas de *stock* de medicamentos, sendo o objetivo reduzir este número.

2.3. RECEPÇÃO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Após a requisição dos produtos farmacêuticos e dos dispositivos médicos por parte dos SF do CHCB, quando estes chegam ao hospital, a receção dos mesmos realiza-se num local específico dentro da farmácia, afastado dos restantes serviços. No entanto, antes de chegar à farmácia, os serviços de logística realizam uma pré-receção, onde é elaborada uma guia de remessa, na qual constam a descrição qualitativa e quantitativa dos produtos, bem como os lotes e prazos de validade dos respetivos.

Na farmácia, a receção é efetuada por um TDT dos SF e por um dos responsáveis do SLH. Este dois profissionais conferem qualitativa e quantitativamente todos produtos rececionados e verificam ainda os lotes e prazos de validades dos mesmos, cujas informações constam na guia de remessa referida anteriormente. Esta guia é emitida em duplicado e é assinada pelo TDT no final da conferência da encomenda, de forma a comprovar que tudo estava conforme. Uma das cópias da guia de remessa fica arquivada num *dossier* no armazém central da farmácia (armazém 10) e a outra segue para o SLH. Após a verificação, os produtos são encaminhados para o armazém central (armazém 10), tendo sempre especial atenção àqueles que necessitam de condições especiais de armazenamento, por exemplo, refrigeração ou segurança adicional.

Os medicamentos sujeitos a circuitos especiais, como os MEP e os hemoderivados, são rececionados pelo farmacêutico hospitalar numa embalagem lacrada. Os hemoderivados devem ser acompanhados pelos respetivos boletins de análise e certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, sendo estes posteriormente arquivados nos SF (1).

O indicador de qualidade da receção de produtos farmacêuticos é a monitorização do número de não conformidades detetadas na receção dos medicamentos.

Durante período de estágio tive a oportunidade de auxiliar na receção e conferência de várias encomendas, nomeadamente na confirmação da quantidade, dos lotes e prazos de validade de vários produtos.

2.4. ARMAZENAMENTO

Os SF do CHCB dispõem de vários armazéns, de tamanho variável e localização estratégica, de modo a facilitar a execução das tarefas de distribuição e preparação da medicação. Dispõem de um armazém central (armazém 10) que se articula com os outros, nomeadamente o armazém da dose unitária (armazém 12), o armazém do setor da farmacotecnia (armazém 13), o armazém do setor de ambulatório (armazém 20), o armazém de quarentena (armazém

18), o armazém do Hospital do Fundão (armazém 11) e os sistemas semiautomáticos de distribuição *Pyxis™*. O armazenamento dos produtos e medicamentos nestes diversos armazéns é feito pelo AO sob orientação do TDT, à exceção dos estupefacientes/psicotrópicos que são da responsabilidade do TDT (2).

Após a receção dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos, estes são armazenados nas respetivas prateleiras e acondicionados segundo o princípio FEFO. Sempre que se justifique, antes do seu acondicionamento, todos os medicamentos que não contenham toda a informação necessária à distribuição em dose unitária são rotulados e alguns até reembalados (2). Todo este processo é registado e devidamente conferido.

No armazém central, os medicamentos são organizados por ordem alfabética de DCI e distribuem-se pelos subsectores: geral (artigos de uso geral, colírios, anestésicos, material de penso, antibióticos, tuberculostáticos, medicação para ambulatório, produtos para estomatologia, hemoderivados, leites, anticoncepcionais), reservas, alimentação entérica e parentérica, citotóxicos, estupefacientes e psicotrópicos (encerrados num cofre com dupla fechadura), produtos termolábeis (armazenados na câmara frigorífica e/ou congelador), matérias-primas (no laboratório de preparação de manipulados), injetáveis de grandes volumes e desinfetantes e, por fim, inflamáveis (2).

Para os produtos e medicamentos que exigem refrigeração em câmaras frigoríficas, a temperatura destas é continuamente monitorizada e registada, sendo acionado um alarme quando a temperatura é superior a 8°C (2).

Os produtos inflamáveis encontram-se armazenados numa divisão específica e adequada a este tipo de produtos, individualizados dos restantes armazéns. Esta divisão está equipada com uma porta corta-fogo, a instalação elétrica (incluindo lâmpadas, interruptores, etc.) é do tipo antideflagrante e as paredes interiores são reforçadas e resistentes ao fogo. O chão é impermeável e rebaixado de forma a criar uma barreira de contenção em caso de derrames (2).

Durante o período de estágio colaborei no processo de preparação de rótulos e registo da rotulagem e na colocação dos mesmos nos respetivos medicamentos, bem como no armazenamento das várias encomendas rececionadas.

2.4.1. Controlo de prazos de validade e contagem de stocks

De modo a efetuar o controlo dos prazos de validade dos medicamentos armazenados nos SF, é feita mensalmente uma auditoria qualitativa interna, na qual se verifica e se faz o levantamento dos medicamentos cuja validade expira num prazo máximo de 4 meses. Caso existam produtos incluídos neste critério, é analisada a possibilidade de escoamento dos produtos em causa. No entanto, quando se verifica a impossibilidade do escoamento dos

mesmos até ao final da validade, é entregue uma listagem aos serviços administrativos (SA) para que estes possam entrar em contacto direto com os laboratórios e fornecedores por forma a negociar uma possível troca ou crédito. Caso o laboratório não efetue a troca dos produtos em questão, contacta-se outros hospitais em que o consumo destes medicamentos ainda se possa realizar e negoceia-se uma troca de produtos inter-hospitalar.

Um dos objetivos da área de armazenamento é diminuir a taxa de abate de medicamentos devido ao término do prazo de validade e, por isso, um dos indicadores de qualidade é a quantidade de produtos encontrados com um prazo de validade inferior a 4 meses.

Diariamente é também efetuada uma auditoria quantitativa interna, na qual se procede à contagem dos produtos existentes em todos os armazéns. As contagens que têm em linha de conta a classificação ABC são efetuadas de terça a quinta-feira. Os produtos do grupo A são contabilizados de duas em duas semanas, os do grupo B mensalmente e os do grupo C são contados de dois em dois meses. Às segundas e sextas-feiras apenas se realizam contagens no armazém 10. Os dados contabilizados durante a conferência de *stocks* são sempre comparados com a informação existente no sistema informático, permitindo uma análise mais minuciosa das não conformidades detetadas, assim como a sua correção.

Durante o estágio tive a oportunidade de auxiliar na contagem diária dos *stocks*, assim como de efetuar o levantamento e registo dos medicamentos com prazo de validade a expirar nos quatro meses seguintes.

3. DISTRIBUIÇÃO

Os SF do CHCB dispõem de diversos tipos de distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, designadamente distribuição tradicional, distribuição através de sistema semiautomático Pyxis™, distribuição em dose unitária e distribuição em ambulatório.

Os diferentes tipos de distribuição são geridos e monitorizados pelo SIGM, e toda a medicação fornecida a cada doente enquanto estiver internado ou em ambulatório é alvo de um registo individualizado, com o objetivo de rastrear o percurso dos medicamentos dentro da instituição e monitorizar a terapêutica medicamentosa dos doentes.

3.1. DISTRIBUIÇÃO TRADICIONAL

No CHCB alguns medicamentos e produtos farmacêuticos são dispensados para a maioria dos serviços clínicos, através do sistema de distribuição tradicional, com base num *stock* mínimo e máximo predefinido, mediante o estabelecimento de perfis quantitativos e qualitativos do consumo dos diversos produtos para os vários serviços em questão. Cabe ao enfermeiro chefe

dos respetivos serviços a elaboração do pedido de reposição por via eletrónica. Pedidos efetuados até às 14h são satisfeitos no mesmo dia (3).

Depois da preparação dos pedidos, os produtos a serem enviados são conferidos pelo TDT, imputando-se os consumos efetuados aos respetivos serviços. Finalizada a etapa anterior, procede-se à entrega dos produtos nos Serviços Clínicos (SC) requisitantes. A entrega é feita por um AO e o enfermeiro que recebe o pedido procede à conferência do mesmo, para verificar que está tudo conforme o solicitado (3).

Durante o período de estágio tive a oportunidade de preparar diariamente a medicação requisitada pelos SC.

3.2. DISTRIBUIÇÃO POR REPOSIÇÃO DE STOCKS NIVELADOS

Neste sistema de distribuição também é antecipadamente definido um *stock* quantitativo e qualitativo para cada produto, de acordo com as necessidades de cada serviço, tendo em conta o tipo de serviço e o número de doentes do mesmo. Este tipo de distribuição visa complementar a distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) e colocar, de forma fácil e rápida, à disposição dos profissionais de saúde os produtos médicos que estes necessitam diariamente na prestação dos cuidados aos doentes. Assim sendo, no CHCB este procedimento pode ser feito recorrendo a “carros” ou armários de medicação informatizados (*Pyxis™*).

O indicador de qualidade relacionado com o sistema de distribuição por níveis é a diminuição do número de reclamações inerentes a este.

3.2.1. Sistema de reposição de níveis de stocks por carregamento e troca de “carros”

Neste tipo de distribuição recorre-se a “carros” com várias gavetas e cada uma dessas gavetas está subcompartimentada e identificada com o nome, dosagem e forma farmacêutica dos medicamentos que contém.

Para facilitar o processo de reposição recorre-se a um leitor ótico (*personal digital assistant* (PDA)) que imputa automaticamente os consumos efetuados na reposição (3). No CHCB recorre-se a este tipo de distribuição para os seguintes SC: unidade de cuidados intensivos (UCI), unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC), neonatologia, unidade de cirurgia de ambatório, urgência obstétrica e viatura médica de emergência e reanimação (VMER) (3). Os serviços da UCI e UAVC possuem mais do que um carro para o armazenamento dos medicamentos, sendo estes reabastecidos de forma rotativa (quando um carro se encontra reabastecido, é enviado ao SC e o que se encontra neste é encaminhado para os SF para reabastecimento). No final de cada mês efetua-se a verificação dos prazos de validade (3).

Durante o período de estágio tive a oportunidade de proceder ao reabastecimento dos produtos nos carros provenientes dos SC, bem como à verificação e remoção de todos os produtos presentes nos mesmos, cuja validade expirava no final do mês; tudo isto sempre com supervisão de um TDT.

3.3. DISTRIBUIÇÃO SEMIAUTOMÁTICA ATRAVÉS DO SISTEMA PYXIS™

O sistema *Pyxis™* consiste num sistema eletronicamente controlado de dispensa de medicamentos dividido em múltiplos dispensadores. Neste sistema semiautomático encontra-se previamente definido um stock mínimo e máximo. Sempre que são retirados medicamentos ou produtos do *Pyxis™* é gerado um consumo e, desta forma, quando se atinge o *stock* mínimo de um medicamento ou produto, este irá constar na listagem de mínimos. Durante a reposição do *stock* existente, em primeiro lugar, é necessário aceder ao sistema através da identificação do profissional recorrendo à impressão digital. Depois são selecionados os medicamentos a repor e o sistema vai abrindo gaveta a gaveta indicando, em cada uma delas, o número de unidades a repor de um determinado medicamento e o respetivo prazo de validade. Durante este processo o TDT ou AO fazem a conferência e ajuste dos stocks e respetivas validades existentes. Mensalmente é realizada uma recolha dos medicamentos cuja validade esteja a expirar. No caso dos MEP, a reposição é feita semanalmente pelos farmacêuticos que se encontram afetos ao setor de ambulatório. No CHCB, existem quatro sistemas *Pyxis™* distribuídos por quatro SC: bloco operatório, urgência geral, urgência pediátrica e unidade de cuidados agudos e diferenciados (UCAD).

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar e colaborar na reposição dos *stocks* dos diferentes sistemas *Pyxis™* distribuídos pelos vários serviços, bem como do levantamento e recolha dos medicamentos cuja validade expirava no final do mês.

3.4. DISTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DIÁRIA EM DOSE UNITÁRIA

O sistema de distribuição diária em dose unitária (DIDDU) é, sem dúvida, uma das principais atividades do farmacêutico a nível da atividade hospitalar, representando um processo fundamental no circuito do medicamento dentro do hospital (4). A DIDDU destina-se essencialmente a doentes internados e visa assegurar a validação da prescrição, bem como o cumprimento integral do plano terapêutico. O sistema de distribuição em dose unitária é o que garante uma maior segurança e eficiência, permitindo o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e, a diminuição dos erros associados à dispensa e administração dos medicamentos. Este sistema permite ao farmacêutico a deteção de possíveis interações medicamentosas, duplicações terapêuticas e posologias inadequadas. Para além disto, o farmacêutico pode ainda fazer recomendações farmacoterapêuticas à classe médica, tendo sempre em vista a melhoria da terapêutica do doente (4).

A dispensa de medicamentos através do sistema de DDDU inicia-se com uma prescrição médica. Esta prescrição é maioritariamente feita *online* através de uma plataforma digital designada sistema de apoio ao médico (SAM), que comunica SGICM utilizado na farmácia hospitalar. No entanto, existem alguns médicos que ainda prescrevem em suporte de papel. É de notar que estes casos são considerados exceções que tiveram de ser devidamente autorizados pela Ordem dos Médicos e pela administração hospitalar. No caso da UAVC e UCI, o sistema operativo informático é incompatível com o SGICM, pelo que a prescrição tem de ser transcrita antes da sua validação.

A prescrição feita em suporte informático tem diversas vantagens, de entre as quais destaca-se a minimização dos erros na interpretação e transcrição, tipicamente associados à prescrição em papel e, ainda a possibilidade de acesso quase imediato a informações relativas aos medicamentos (resumos de características de medicamentos (RCMs), INFARMED, P.I., e prontuário) e processos clínicos dos doentes. A prescrição eletrónica possibilita ainda a utilização de aplicações que fornecem informação em tempo real aos profissionais de saúde, sendo possível emitir alertas de tempos de antibioterapia, interações e doses máximas; preenchimento do formulário de justificação de antibióticos; registo informático de reações alérgicas; acesso ao histórico de internamento do doente; alertas informativos sobre determinados medicamentos, entre outros.

A prescrição médica contém informação relativa ao doente (nome, data de nascimento e número de processo clínico), identificação do médico prescritor e serviço onde o doente se encontra internado, a própria prescrição (designação do medicamento por DCI, dosagem, forma farmacêutica, frequência, horário e via de administração), data da prescrição e outros dados que sejam considerados relevantes.

O circuito inicia-se com a prescrição médica em suporte informático (enviada diretamente pelo sistema à farmácia) ou em papel (enviada à farmácia pelo enfermeiro ou assistente operacional). Depois da receção da prescrição, o farmacêutico procede à validação da mesma. No processo de validação o farmacêutico analisa a possibilidade de duplicação terapêutica das doses prescritas, vias ou frequências de administração incorretas e possíveis interações ou alergias.

Durante a validação das prescrições têm-se também em atenção o correto preenchimento do formulário de justificação da utilização de antibióticos de uso restrito, de acordo com a indicação farmacológica ou *guidelines* em vigor. A validação da prescrição permite também seleccionar quais os medicamentos que serão distribuídos através do sistema de dose unitária e quais os que serão enviados através de distribuição tradicional. Os injetáveis de grande volume, material de penso e medicamentos sujeitos a controlo especial e que têm um circuito próprio dentro da farmácia (hemoderivados e MEPs) e ainda alguns medicamentos

multidose (xaropes e inaladores) são exemplos de medicamentos que seguem o sistema de distribuição tradicional.

Caso seja detetada alguma não conformidade ou dúvida na prescrição, contacta-se o médico a fim de esclarecer a situação e regista-se a intervenção numa base de dados de registo de intervenções farmacêuticas implementado nos SF do CHCB. Este sistema consiste numa plataforma que possibilita o registo das intervenções efetuadas por todos os farmacêuticos das diferentes áreas da farmácia hospitalar, o que é de extrema relevância, uma vez que possibilita a quantificação e classificação do trabalho desenvolvido por todos os farmacêuticos (5). O registo de intervenções inclui o preenchimento obrigatório da data, medicamento, identificação do interveniente (médico, enfermeiro, doente), tipo de intervenção (dose, frequência, duração de tratamento, alternativa terapêutica, via de administração, interação, diluição/estabilidade, duplicação terapêutica, introdução de novas dosagens, sinalização de oportunidades, entre outras), aceitação ou não da proposta, impacto de qualidade, impacto económico e farmacêutico responsável pela intervenção. No caso de a intervenção ser direcionada para um doente é também registado o nome do doente, número do processo, sexo e serviço em que este se encontrava internado.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar várias intervenções farmacêuticas realizadas no âmbito da DDDU, inclusive eu própria tive a oportunidade de realizar uma, alertando para o facto de um doente ter prescrito para o mesmo dia e na mesma hora paracetamol endovenoso e oral. Depois de detetada a duplicação, o médico foi contactado e retirou o paracetamol oral, mantendo o endovenoso.

A partir da prescrição médica é elaborado um perfil farmacoterapêutico onde consta todo o histórico farmacoterapêutico do doente (desde o início do internamento até à alta) e a partir do qual se prepara toda a medicação para um período de 24 horas. Depois de finalizada a validação das prescrições, são enviados mapas de distribuição para os sistemas semiautomáticos *Kardex* e *Fast dispensing system* (FDS) e a medicação é preparada pelos TDT. A medicação é armazenada em gavetas (sendo que cada gaveta corresponde a um só doente) que está integrada no módulo do respetivo do serviço. Cada gaveta possui 4 compartimentos nos quais a medicação é distribuída consoante a hora de administração (manhã, tarde, noite, SOS). Dentro do módulo de um serviço, as gavetas encontram-se ordenadas pelo número de cama dos doentes e estão devidamente identificadas com o nome do doente, data de nascimento, número de processo clínico, serviço em que se encontra internado, número de cama e data de dispensa da medicação. Os medicamentos de maiores dimensões, que devido ao seu volume não podem ser enviados aos serviços nas gavetas, são enviados em caixas próprias para o efeito e são identificados com uma etiqueta que contém os mesmos elementos que identificam a gaveta da medicação do doente. Os medicamentos que exigem condições especiais de armazenamento, nomeadamente os que necessitam de

refrigeração apenas são retirados do frigorífico imediatamente antes do seu envio aos serviços.

Depois da preparação da medicação, os módulos retornam à sala de validação e é feita uma conferência quantitativa e qualitativa das gavetas dos mesmos. Até ao momento da saída da medicação para os serviços, as gavetas são sistematicamente verificadas e alteradas caso existam modificações feitas à prescrição inicial, ou se surgirem altas de doentes ou novos internamentos. Os módulos são entregues nas unidades de internamento dos respetivos serviços por um AO, a uma hora predefinida. Caso a medicação já tenha sido enviada para os serviços de internamento, até às vinte horas todas as prescrições são validadas e a medicação é preparada e enviada aos serviços. Após este horário e até às nove horas do dia seguinte, os enfermeiros devem procurar adquirir a medicação do pedido urgente noutros serviços de internamento do hospital ou contactar o farmacêutico de prevenção.

Depois do envio da medicação para os serviços esta é administrada aos doentes pelos enfermeiros, seguindo-se a avaliação do estado de saúde do doente pelo médico (com auxílio do farmacêutico) e, posteriormente uma nova prescrição.

À semelhança do que acontece nos restantes setores, também o setor da DIDDU possui uma série de indicadores e objetivos de qualidade definidos. O primeiro objetivo deste sector é diminuir o número de erros na medicação distribuída em dose unitária. Para a quantificação deste objetivo, os SF possuem uma tabela na qual registam o número de erros detetados nos módulos dos respetivos serviços, aquando da conferência dos mesmos. A acrescentar a este indicadores existem outros:

- Número de regularizações de *stock* efetuadas no armazém da dose unitária;
- Número de não conformidades no armazenamento da dose unitária (por exemplo, medicamentos arrumados nas gavetas erradas ou medicamentos misturados);
- Cumprimentos dos horários de entrega da medicação aos serviços.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a validação de várias prescrições e colaborei na conferência da medicação dos módulos e caixas. Além disto, também efetuei cálculos para determinar e confirmar o número de ampolas ou unidades necessárias a enviar para perfazer as 24 horas de perfusão. Fiz ainda o registo diário das conformidades e não conformidades na preparação da medicação. Foi-me dada também a possibilidade de satisfazer pedidos urgentes e proceder a alterações na medicação, conforme as prescrições alteradas, sempre sob supervisão farmacêutica.

3.5. DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS EM REGIME DE AMBULATÓRIO

Os SF do CHCB dispensam medicação em ambulatório a doentes provenientes das consultas externas, Hospital de Dia, Serviço de Internamento no momento da alta médica e, ainda, em casos excepcionais, a doentes atendidos no serviço de urgência do CHCB. Esta dispensa contempla medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou o qual foi autorizado pelo Concelho de Administração do CHCB (6).

A distribuição dos medicamentos aos doentes em regime ambulatório resulta da necessidade de um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, devido à maior probabilidade de ocorrência de efeitos secundários graves, necessidade de adesão dos doentes à terapêutica e, também, pelo facto de algumas terapêuticas serem muito dispendiosas e impossíveis de serem pagas pelos doentes ou, ainda, devido ao facto da comparticipação total de certos medicamentos só ser efetuada se estes forem dispensados pelos SF hospitalares (6).

Nos SF do CHCB é dispensada medicação para algumas das patologias legisladas para o efeito, nomeadamente doenças do foro oncológico, insuficiência renal crónica, seropositivos (VIH e SIDA), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas, hepatite C, planeamento familiar, tuberculose, artrite reumatóide, doença de Crohn, doença metabólica congénita, tratamento da dor e tratamento de coagulopatias congénitas. É ainda cedida alguma medicação para patologias não legisladas como a hipertensão pulmonar, hepatite B, osteoporose grave, novos imunossuppressores e antivíricos, outros anti-infecciosos direcionados para o tratamento de VIH/SIDA, entre outros (xaropes, papéis farmacêuticos, colírios fortificados, medicamentos órfãos) (6).

É fundamental a existência de um sistema informático eficiente, que garanta a rastreabilidade de todo o processo de dispensa. Neste sistema informático consta: nome, número do processo, número de beneficiário e entidade financiadora, morada e contacto telefónico do doente, consultas efetuadas, episódios e respetivas datas, médico prescriptor, farmacêutico responsável pela dispensa, medicamentos dispensados e respetivas datas da dispensa, histórico farmacoterapêutico do doente e observações. Na distribuição em regime de ambulatório, a dispensa é efetuada exclusivamente mediante prescrição médica eletrónica (*online* ou em papel) emitida por um médico do CHCB (exceto as situações contempladas no despacho nº18419/2010, de 2 de Dezembro) (6). Na prescrição médica tem que constar os seguintes elementos: identificação do doente e número de beneficiário, data de emissão, DCI, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar dependendo da duração prevista da terapêutica. Todas as prescrições são validadas pelo farmacêutico.

Quando a duração do tratamento é superior a um mês, a dispensa é efetuada parceladamente, e o doente leva consigo a medicação que necessita para um mês de tratamento, exceto para os anticoncecionais cuja dispensa é efetuada para três meses.

No primeiro ato da dispensa é preferível que seja o doente a dirigir-se aos SF, nas vezes subsequentes os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou a um representante. Quando a dispensa é efetuada ao doente, este deve fazer-se acompanhar pelo bilhete de identidade/cartão do cidadão ou cartão do hospital. No caso do representante, este deve ser portador da sua identificação assim como da do doente. De forma a fomentar a adesão à terapêutica e promover uma correta utilização, no ato da dispensa, o farmacêutico cede informação verbal reforçada e complementada com informação escrita simples e compreensível (folhetos informativos), onde consta o nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos indesejáveis mais comuns que podem surgir, cuidados gerais e o contacto telefónico dos SF (6).

Se a residência do doente estiver situada a mais de vinte e cinco quilómetros do CHCB e este não tiver possibilidade de se deslocar ao hospital para efetuar o levantamento da medicação, esta pode ser enviada por correio para um período de tratamento de 2 meses. Nestes casos a medicação enviada é relativa a um período superior a um mês porque é financeiramente mais vantajoso. Este fornecimento apenas foi autorizado para um número restrito de medicamentos e cujo valor económico é inferior a cinquenta euros, sendo excluídos desta possibilidade os medicamentos que necessitam de refrigeração e os contracetivos.

Após a dispensa dos medicamentos, procede-se ao registo informático da mesma, na qual se introduzem os dados relativos à designação, forma farmacêutica, dosagem, número de unidades dispensadas e respetivo lote, assim como da identificação do episódio no qual o medicamento foi prescrito e do médico prescritor (6). Com isto, é gerado automaticamente um número de imputação associado a cada cedência.

Quando a prescrição eletrónica chega aos serviços de ambulatório em formato de papel, o farmacêutico tem de registar os elementos referidos anteriormente e o número de imputação na mesma. Além da assinatura do farmacêutico é também solicitada a assinatura do doente na receita (6). As prescrições eletrónicas *online* são também registadas pelo farmacêutico e, no campo das observações, consta a data da dispensa, o nome da pessoa que levantou a medicação e respetivo número de identificação (Bilhete de Identidade/Cartão do Cidadão).

Durante a dispensa da medicação em ambulatório é fulcral alertar o doente para a importância da adesão à terapêutica e respetivo custo da mesma. O doente deve assinar

um termo de responsabilidade e ser informado sobre os processos de monitorização da adesão, notificação de efeitos adversos, consequências do não cumprimento, roubo ou perda dos medicamentos.

Todas as cedências feitas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia subsequente à dispensa. Depois de conferidas, as prescrições em formato de papel são arquivadas segundo a sua especialidade, sendo depois enviado para faturação tudo o que for passível de ser imputado às respetivas entidades.

O seguimento farmacoterapêutico levado a cabo pelos farmacêuticos do ambulatório contempla a avaliação da adesão à terapêutica, através do controlo dos *stocks* existentes e do registo da medicação que o doente leva consigo (6). Algumas patologias como a esclerose múltipla, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica, entre outras, são monitorizadas de uma forma mais restrita de modo a obter uma maior vigilância e controlo das mesmas (6). Quando se constata que determinado doente não está a cumprir com a terapêutica instituída é enviada uma notificação de não adesão ao médico prescritor.

As metas implementadas neste setor são o aumento do número de folhetos informativos, diminuição do número de erros na dispensa, monitorização da correta imputação aos centros de custo e diminuição do número de regularizações efetuadas. Semanalmente procede-se à contagem dos *stocks*, constituindo o número de não conformidades um indicador de qualidade.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a elaboração de um pedido de reposição de *stocks* (estupefacientes, hemoderivados, manipulados, medicação para ambulatório e outros) e colaborei no processo de receção e arrumação dos mesmos. Foi-me dada ainda a possibilidade de auxiliar na conferência das prescrições e no processo de faturação. Para além disto, tive também a oportunidade de acompanhar o atendimento de vários doentes. Efetuei ainda contagens semanais de *stocks*, auxiliiei na preparação e envio de medicação por correio e colaborei na atualização da informação de alguns dos folhetos informativos distribuídos aos doentes.

3.6. MEDICAMENTOS SUJEITOS A CIRCUITOS ESPECIAIS: HEMODERIVADOS E MEDICAMENTOS ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS

3.6.1. Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma, passivos de serem dispensados em regime de ambulatório, encontram-se devidamente legislados ou aprovados pelo Conselho de Administração do CHCB e todo o processo de requisição, distribuição e administração encontra-se regulamentado pelo Despacho nº1051/2000, o que contribui para uma melhor

rastreabilidade destes produtos (7). Este tipo de medicamentos exige um controlo muito rigoroso, pois apresentam um grande risco de transmissão de doenças infectocontagiosas e, por isso, são sujeitos a uma série de análises rigorosas até chegarem ao doente.

O fornecimento dos hemoderivados é efetuado mediante a apresentação da prescrição médica em impresso próprio para o efeito (Modelo nº 1804, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda) (7). A requisição é composta por duas vias (“Via Farmácia” e “Via Serviço”), sendo a “Via Farmácia” autocopiativa e contendo as instruções relativas ao processo de preenchimento, circuito e arquivo dos hemoderivados (7).

O farmacêutico que recebe a requisição do hemoderivado confirma se os quadros A (identificação do médico prescritor e do doente) e B (requisição/justificação clínica) foram corretos e devidamente preenchidos pelo serviço requisitante, validando a prescrição. Depois procede à dispensa do hemoderivado preenchendo o quadro C (registo de distribuição) no qual ficam registados o nome, lote, laboratório de origem do medicamento e o número de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED, P.I. Depois, é colocada uma etiqueta com a identificação do doente e do SC requisitante em cada uma das unidades medicamentosas cedidas. Após a dispensa, segue-se a imputação informática do mesmo anotando o número de registo dessa imputação na “Via Farmácia”. Este registo é inserido no consumo do doente em causa, na distribuição tradicional. A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via Serviço” é enviada juntamente com o medicamento para o serviço requisitante. Após a administração, é preenchido o quadro D da “Via Serviço” pelo enfermeiro responsável do serviço requisitante, ficando este arquivado no processo clínico do doente. Após a administração, o farmacêutico responsável dirige-se ao respetivo serviço clínico e confirma o correto preenchimento do quadro D, verificando sempre o hemoderivado que foi administrado, a data de administração, a dose correspondente, quantidade administrada, lote, laboratório de origem, assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que administrou.

Se os produtos não forem administrados dentro de vinte e quatro horas, os mesmos devem ser devolvidos aos SF e é lavrada a devolução no quadro D e, caso o hemoderivado tenha de ser administrado no domicílio, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço” ficam arquivadas nos SF.

Depois da certificação de que todo o protocolo foi cumprido, procede-se ao fecho do circuito de hemoderivados. Até há pouco tempo, este procedimento era efetuado para todos os hemoderivados, atualmente recorre-se ao método de amostragem e são apenas conferidos dez impressos ao acaso.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de acompanhar todo o circuito de hemoderivados, inclusive fiz várias imputações do consumo de hemoderivados por doente

e colaborei também no processo de conferência e validação das requisições dos mesmos (“Via Farmácia”).

3.6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEPs)

Os farmacêuticos são os principais responsáveis e intervenientes no circuito integrado dos MEP, no SF do CHCB (8). Os MEP são regulamentados pelo Decreto-lei nº 15/93 de 22 de janeiro, que no 16º artigo afirma que só o farmacêutico, ou quem o substitua na sua ausência ou impedimento, pode aviar receitas que contenham este tipo de medicamentos (9).

Os SF do CHCB possuem dois armazéns para os MEP (armazém geral e o armazém do ambulatório) e em cada um deles, como já foi referido anteriormente, os MEP encontram-se armazenados num armário metálico de dupla fechadura específico para o efeito.

À semelhança de outros medicamentos, os MEP também têm níveis de *stock* mínimos e máximos definidos, tendo em conta as necessidades de cada SC. Os valores correspondentes a esses patamares foram acordados entre os SF e os SC (8). Se, por ventura, em alguma ocasião necessitarem de algum MEP que não conste no *stock* do SC, é criada uma constituição temporária desse MEP, sendo feita a devolução do mesmo após a alta do doente a quem se destinava ou quando este já não for necessário.

Todos os movimentos dos MEPs entre os SF e os SC são registados num livro de registos/requisições (Modelo nº1509 designado por “Anexo X”, de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda), constituído por folhas autocopiativas com original e duplicado (9). Cada folha do livro correspondente à requisição de um único MEP, é preenchida pelo enfermeiro e nela constam a identificação do doente e respetivo número de processo clínico, dosagem do medicamento administrado, data da administração e assinatura de quem administrou (8). As requisições devem ser assinadas pelo diretor do serviço ou pelo legal substituto. Depois da validação dos registos efetuados no “Anexo X”, o farmacêutico e quem recebe o MEP assinam e datam a requisição. O original fica nos SF e o duplicado acompanha sempre os MEP para os SC. À semelhança dos outros medicamentos, após a cedência, procede-se à imputação informática dos MEP fornecidos, registando o número de lote dos mesmos, sendo estes inseridos no consumo dos SC, na distribuição tradicional.

No dia seguinte à dispensa procede-se à conferência das requisições, as quais são posteriormente entregues à assistente técnica, para que esta recolha a assinatura da diretora do serviço e, trimestralmente, possa enviar ao INFARMED, P.I., em suporte informático, uma relação do consumo de MEPS utilizados no tratamento médico, segundo o modelo Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos devidamente aprovado pela autoridade competente (8).

Quanto à reposição dos MEP nos *Pyxis™*, esta é realizada, quando necessário, pelos farmacêuticos afetos ao setor de ambulatório e com base numa listagem retirada do sistema informático. Nesta listagem está discriminado o nome do doente, a quantidade retirada, o enfermeiro que retirou e respetivo número mecanográfico. Esta listagem substituiu o “Anexo X”, tendo sido devidamente autorizada e aprovada pelo INFARMED, P.I.

São efetuadas contagens semanais dos MEP existentes nos armazéns 10 e 20. Estas são comparadas com os valores presentes no *stock* informático e sempre que é detetada uma não conformidade é feita uma recontagem do medicamento em causa. No caso da não conformidade persistir procede-se a uma análise detalhada de todos os fornecimentos efetuados e respetivos registos de fornecimento desse medicamento, de forma a poder detetar a causa e proceder à correção do mesmo (8). Mensalmente, os farmacêuticos deslocam-se aos SC para procederem ao controlo dos MEP, verificando validades e procedendo à sinalização de não conformidades, trocar os MEP com validade curta por outros com validade mais alargada, reencaminhar os MEP com validade mais curta para os SC cujo consumo do medicamento em questão seja maior, evitando-se desperdícios (8).

Quando existe desperdício de um MEP, tem de ser feito o registo desse desperdício no “Anexo X”, e terá que ser assinado por 2 enfermeiros, com o respetivo número mecanográfico.

Relativamente ao circuito dos MEP existem alguns indicadores de qualidade implementados nos SF do CHCB e são eles o número de não conformidades respeitantes à contagem dos estupefacientes e o número de visitas efetuadas aos serviços clínicos a fim de monitorizar o controlo mensal de estupefacientes.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de colaborar na conferência das requisições de MEPs e proceder à sua imputação informática. Para além disto, tive também oportunidade de colaborar no controlo mensal do circuito dos MEPs e na reposição dos mesmos no *Pyxis™* do Bloco Operatório, urgência geral, urgência pediátrica e serviço de internamento da pediatria.

3.6.3. Talidomida

Além dos hemoderivados e MEP, a talidomida também está sujeita a controlo especial, sendo dispensada de acordo com o Programa de Prevenção de Gravidez *Thalidomide Celgene®* (10). No âmbito deste programa foi criado um *kit* constituído por um livro de informações para profissionais de saúde (sobre a prescrição e dispensa) e um livro do doente, que se subdivide em três categorias:

- Livro de informações para mulheres sem potencial para engravidar a tomar o medicamento *Thalidomie Celgene®*;
- Livro de informações para mulheres com potencial para engravidar a tomar o medicamento *Thalidomie Celgene®* e respetivos parceiros;
- Livro de informações para doentes do sexo masculino a tomar o medicamento *Thalidomie Celgene®*.

A par dos livros referidos anteriormente existem ainda os formulários de autorização de prescrição, início de tratamento para mulheres sem potencial para engravidar, início de tratamento para mulheres com potencial para engravidar, início de tratamento para doentes do sexo masculino e o algoritmo de avaliação de um novo doente.

O preenchimento do formulário de autorização de prescrição pelos médicos e farmacêuticos é obrigatório para cada prescrição de *Thalidomie Celgene®* (10). Este formulário é autocopiativo e depois de preenchido deve permanecer na farmácia, de forma a documentar a *compliance* do programa em questão (10). Este formulário poderá ser solicitado para fins de auditoria e o seu duplicado com a informação relativa à categoria de risco do doente e condições de prescrição e dispensa, é devolvido à *Celgene®* (10).

Infelizmente, durante o decorrer do estágio não tive a oportunidade de presenciar nenhuma dispensa de talidomida.

4. FARMACOTECNIA

O inegável desenvolvimento da indústria farmacêutica implicou um decréscimo bastante acentuado no número de preparações medicamentosas que são efetuadas nos hospitais. No entanto, ainda existem preparações que necessitam de uma grande perícia de manuseamento que as novas tecnologias ainda não conseguem mimetizar. O sector responsável por esta componente é a Farmacotecnia, no qual tive o privilégio de estar durante as primeira e segunda semanas de estágio.

O setor de farmacotecnia dos Serviços Farmacêuticos do CHCB tem sobre a sua alçada cinco subsectores: preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis; preparação de fármacos citotóxicos e biológicos; preparação de fórmulas magistrais não estéreis; reembalagem; e purificação de água.

No CHCB estes subsectores ocupam três locais físicos distintos: unidade de preparação de soluções estéreis, constituída por dois Sistemas Modulares de Salas Limpas *Misterium* (um

para a preparação de citotóxicos e outro destinado à preparação de nutrição parentérica e colírios); laboratório de Farmacotecnia (no qual se manipulam preparações não estéreis e se faz a purificação de água) e a sala de reembalagem, onde se encontram as máquinas de reembalagem automática e semiautomática.

4.1. NUTRIÇÃO PARENTÉRICA E OUTRAS SOLUÇÕES ESTÉREIS

Os SF do CHCB dispõem de uma Unidade Centralizada destinada à preparação de soluções estéreis e reconstituição, mistura e aditivação de bolsas de nutrição parentérica (NP), denominado Sistema Modular de Salas Limpas *Misterium*, com uma câmara de fluxo laminar horizontal classe I, com filtros *High efficiency Particulate Air* (HEPA) que garantem a proteção biológica do produto. Esta sala é constituída por uma antecâmara, que contém todo o material necessário à proteção do manipulador, mas também com vista a proteger a preparação de possíveis fontes de contaminação associadas à manipulação em si e ao manipulador. Outra das particularidades é que estas salas têm todos os cantos arredondados, de forma a facilitar a limpeza e desinfecção das mesmas e, possuem também, um sistema *transfer* de duplo encravamento, que possibilita a transferência de material do exterior para o interior da câmara, mantendo a esterilidade do ambiente envolvente. Tanto a antecâmara como a câmara estão sujeitas a um controlo diário muito rigoroso da temperatura (21-23°C) e pressão (3-4 mmH₂O) no seu interior, os quais eu pude constatar, durante o meu período de estágio, aquando da minha colaboração no registo dos mesmos. Para garantir o ambiente de esterilidade, a sala está ainda sujeita a um sistema de pressão positiva, que impede a entrada de possíveis agentes contaminantes vindos do exterior.

O circuito inicia-se com a prescrição médica da bolsa de NP e, aquando da validação da mesma, os farmacêuticos afetos ao setor da farmacotecnia dirigem-se aos serviços onde se encontram os utentes aos quais foram prescritas as bolsas. Durante a visita aos serviços, os farmacêuticos trocam informações com os enfermeiros de forma a confirmar a necessidade de preparação das bolsas e, ainda, acerca da hora prevista para a administração da mesma, nos casos em que há iniciação ou continuidade do tratamento. Em serviços de difícil acesso, como a UCI, os farmacêuticos estabelecem contacto com os enfermeiros por via telefónica. Esta visita aos serviços têm o intuito de confirmar se estes já não têm nenhuma bolsa no seu frigorífico, visto que quando tal acontece pode não ser necessário preparar uma nova bolsa para o doente em questão.

Após validação da prescrição, os farmacêuticos daquele setor dirigem-se ao armazém central, no qual reúnem as bolsas e os aditivos necessários. Depois procede-se ao levantamento dos números dos lotes dos produtos, sendo emitida uma ficha de preparação e um rótulo para cada reconstituição e aditivação. A bolsa é colocada no *transfer* da sala limpa juntamente com os aditivos e restante material clínico necessário.

Seguidamente, já na antecâmara, o manipulador procede primeiramente à desinfecção das mãos e, depois, coloca a proteção dos pés, touca, bata, luvas e máscara cirúrgicas.

No CHCB são utilizadas quatro tipos de bolsas *standard* para NP: três distintas destinadas à administração por perfusão endovenosa por veia central e outra por veia periférica. Estas bolsas são tricompartimentadas, constituídas por macronutrientes (lípidos, aminoácidos e açúcares) e eletrólitos. Os compartimentos das bolsas encontram-se separados através de zonas seladas, que se rompem aquando da mistura dos componentes. Uma vez que estas bolsas apresentam uma composição definida é necessário proceder à sua aditivação, atendendo às necessidades de cada utente.

A via de administração das bolsas (periférica ou central) é também adaptada a cada utente e varia consoante a osmolaridade da solução. Bolsas periféricas têm uma osmolaridade que ronda os 800M, enquanto bolsas centrais têm uma osmolaridade que pode ir até 1250M.

A preparação propriamente dita das bolsas de NP faz-se segundo as instruções do fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição, o tipo de aditivos e os limites máximos permitidos desses mesmos aditivos. Por exemplo, no caso da bolsa de 1875 ml de administração por veia central, rompe-se o compartimento da glucose para que esta se misture com os aminoácidos, adiciona-se de seguida os oligoelementos e rompe-se o compartimento dos lípidos. Depois reconstituem-se as multivitaminas lipo e hidrossolúveis, sendo estas adicionadas à bolsa logo de seguida e conclui-se a aditivação com a adição de alanina e glutamina e/ou gluconato de zinco (caso este seja prescrito), tendo sempre que homogeneizar após cada adição.

No decorrer do estágio nesta área, fiquei responsável por preparar praticamente todas as bolsas de NP prescritas e tive ainda a oportunidade de preparar cada uma delas mais do que uma vez. O registo das bolsas por mim preparadas encontra-se sistematizado na tabela do Anexo X.

Após a preparação, faz-se o controlo de qualidade das bolsas, analisando se estas se encontram ou não conforme, concluindo o preenchimento da ficha de preparação que é posteriormente arquivada consoante o número de preparação atribuído. Este procedimento permite ter um registo de todas as preparações de NP efetuadas.

De seguida, as bolsas são rotuladas com informação relativa à identificação do serviço e do doente, data de administração, ritmo de perfusão, descrição qualitativa e quantitativa dos respetivos componentes da bolsa, indicação da via de administração destacada com uma cor, data e hora da preparação, prazo de utilização e condições de armazenamento. Após reconstituição as bolsas têm uma validade máxima de sete dias, se conservadas no frigorífico (2-8°C) ou de quarenta e oito horas à temperatura ambiente. Por fim, estas são envolvidas em papel de alumínio fotoprotetor e colocadas na câmara frigorífica, para depois os AO as levarem para os serviços requisitantes.

Durante o período de estágio pude ainda realizar algumas pesquisas no âmbito da nutrição parentérica, nomeadamente como é que esta se processa em doentes que sejam alérgicos a algum dos componentes da bolsa. Nesta situação, a bolsa pode ser preparada componente a componente, não sendo possível a utilização de bolsas *standard*. Aquando da leitura do folheto informativo das bolsas de NP disponíveis no CHCB, constatei que efetivamente estas estão contraindicadas em doentes que sejam alérgicos à proteína do ovo, amendoins, soja ou qualquer peixe.

Ainda durante o período de estágio neste sector, tive a oportunidade de presenciar uma intervenção farmacêutica, na qual o farmacêutico responsável consultou o médico no sentido de obter deste o consentimento para a administração de uma bolsa de NP periférica devolvida e conforme, num doente a quem estava prescrita uma bolsa de NP central, com a mesma aditivização da periférica. Esta intervenção resultou numa redução de desperdícios por perda de validade, resultando num grande ganho económico, sem nunca pôr em causa o bem-estar do doente. Este tipo de intervenção é registada no sistema informático do CHCB, ficando sempre associada ao farmacêutico que foi responsável por ela.

4.2. PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

O circuito de preparação de citotóxicos inicia-se com a prescrição médica *online* de um protocolo de quimioterapia predefinido por sociedades profissionais nacionais, europeias ou norte-americanas da área da oncologia. Aquando da sua conceção estes protocolos têm logo em conta o número de dias de tratamento, bem como o ciclo de tratamento. Estes protocolos são compostos por diversos medicamentos dispostos por ordem sequencial de administração e para cada medicamento vem ainda referenciado o tempo de infusão.

No CHCB faz-se tratamento oncológico sobretudo na área da gastrologia, hematologia, urologia e pneumologia. No entanto, outras patologias com tratamento protocolado, como a artrite reumatóide, também são englobadas neste subsector. Ao longo do meu período de estágio deparei-me com os protocolos que se encontram na tabela do Anexo XI.

Para além da terapêutica citotóxica ou biológica, nos protocolos vem ainda prescrita pré-medicação, como o objetivo de contornar os efeitos adversos provocados pela quimioterapia. Esta pré-medicação pode destinar-se ao controlo das náuseas, vômitos, diarreia (provocada frequentemente pelo tratamento com irinotecano), entre outros. As náuseas e vômitos podem ser classificados como agudos, antecipatórios ou tardios, tendo como referencia o tempo em que ocorreram em relação à quimioterapia. As náuseas e vômitos agudos ocorrem nas primeiras vinte e quatro horas após o início do tratamento e podem ser contrariados com metoclopramida ou ondansetrom, geralmente em associação com a dexametasona. A emese tardia pode ser tratada com dexametasona e metoclopramida ou domperidona. No que diz respeito aos vômitos antecipatórios geralmente recorre-se a uma benzodiazepina (11). Já a diarreia pode ser contrariada com a utilização de anti-muscarínicos, como a atropina. Existem

ainda outros fármacos utilizados como pré-medicação, nomeadamente hidroxizina, ranitidina, paracetamol, prednisolona, clemastina, entre outros (11).

A preparação dos citotóxicos injetáveis é iniciada após a confirmação telefónica da prescrição pelos enfermeiros do hospital de dia aos SF e a hora a que ocorre cada confirmação é anotada. Após a receção da prescrição, o farmacêutico procede à validação da mesma, confirmando as doses dos fármacos prescritos, tendo por base a superfície corporal, peso, altura, idade, sexo e *clearance* de creatinina do doente.

Depois é impresso em duplicado um mapa da terapêutica oncológica, no qual está registado a identificação do serviço, do doente e dos respetivos dados pessoais (idade, peso, altura, superfície corporal), diagnóstico, protocolo prescrito com respetiva indicação dos dias do ciclo e medicação prescrita. Um dos exemplares segue com a medicação para o hospital de dia enquanto o outro fica arquivado juntamente com o perfil farmacoterapêutico do doente. Este registo é tradicionalmente elaborado pelo farmacêutico e, durante o período de estágio, tive oportunidade de colaborar na realização desta tarefa. Toda a informação relativa aos protocolos e doses administradas é registada informaticamente.

Antes da preparação, é também emitido o rótulo de cada fármaco a preparar, onde constam elementos identificativos do doente e, para minimizar os riscos, é realçado com uma cor fluorescente a inscrição “CITOTÓXICO” (12).

A câmara de fluxo laminar deve ser ligada pelo menos trinta minutos antes de iniciar a preparação propriamente dita.

Semelhantemente ao que acontece na sala-limpa de preparação de bolsas de NP, depois de reunir todo o material necessário à preparação no *transfer* de duplo encravamento, o farmacêutico entra na antecâmara faz a higiene e desinfeção das mãos. Como supracitado, este também coloca luvas, bata, touca, máscara e proteção de pés. No entanto, a bata é reforçada no seu interior para proteger o manipulador em caso de um possível derrame e a máscara utilizada é uma P2, que impede a entrada de aerossóis através das vias respiratórias.

A sala de preparação dos citotóxicos difere da de preparação de bolsas de NP por diversos motivos. No seu interior encontra-se uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) (classe II B2) com filtro HEPA, que confere proteção ao operador e ao produto manipulado. Ao contrário da câmara de preparação de bolsas de NP, a pressão no interior da câmara é negativa (<0 mmH₂O), de forma a proteger o ambiente exterior, pois assim impede-se a saída de aerossóis tóxicos para o meio externo à câmara. A esterilidade é ainda conseguida através da presença de vários filtros HEPA no teto da sala. Já a temperatura segue o mesmo critério das salas de preparação de bolsas de NP e deve estar abaixo dos 25°C. O registo da pressão e temperatura também é feito diariamente.

Depois de devidamente equipado, o farmacêutico dirige-se à câmara e desinfeta as superfícies da CFLV com álcool a 70%. Posteriormente, o farmacêutico retira o material de dentro do *transfer*, coloca-o na câmara, procedendo à manipulação dos fármacos com a máxima segurança devido aos riscos inerentes a estes procedimentos. Existem alguns dispositivos que tendem a minimizar os perigos associados à manipulação de citotóxicos, tais como as conexões *luer-lock* nas seringas e nos equipamentos de perfusão e o uso de *spikes* para evitar a formação de aerossóis.

Após a preparação dos citotóxicos, estes são envolvidos em papel de alumínio e rotulados, sendo posteriormente inseridos no *transfer*.

O devido descarte do material é um passo fundamental na preparação de citotóxicos. Neste sentido, tudo o que for cortante ou perfurante (agulhas, *spikes*, ampolas) os e frascos de citotóxicos (vazios ou contendo, ainda, uma quantidade remanescente de citotóxico) devem ser colocados na *biobox* que se encontra no interior da câmara, a qual depois de devidamente fechada, é enviada para incineração. As luvas e o restante equipamento e material não cortante são descartados em sacos de lixo de cor vermelha. No fim do trabalho, as superfícies são novamente limpas com álcool a 70% e a câmara deve permanecer ligada entre quinze a vinte minutos depois da preparação ter terminado.

No CHCB foram instituídas normas sobre como agir em caso de acidente ou derrame de citotóxicos, bem como um *kit* a usar nessas situações. A sala limpa onde são preparados os citotóxicos, o armazém central e a zona de receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, possuem o kit em questão. Neste *kit* consta: máscara de proteção respiratória P3, um par de luvas apropriadas para o manuseamento de citotóxicos, óculos de segurança, touca, protetores de sapatos, bata impermeável e reforçada no interior, uma *biobox*, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, um rolo de material de demarcação, um saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha e um sinal vertical amarelo de perigo.

No final de cada dia de trabalho, os sistemas modulares de preparação de citotóxicos e de preparação de bolsas de NP são limpos por um AO devidamente instruído para o efeito.

No âmbito da preparação da terapêutica citotóxica, ao longo do período de estágio tive a oportunidade de observar a preparação de vários citotóxicos injetáveis e efetuei a preparação da pré-medicação, bem como, a preparação de uma solução de cetuximab e duas soluções de levofolinato dissódico, no âmbito de terapias anticancerígenas do reto. Para além disto, tive também oportunidade de rececionar, por telefone, a confirmação da prescrição médica pelos enfermeiros do hospital de dia, anotando a hora da mesma. O registo da hora é necessário, porque o tempo de espera do doente é considerado um indicador de qualidade do serviço e este não deve ser superior a duas horas. Ainda conferi e arrumei o pedido de material clínico

e visitei o serviço do hospital de dia com o objetivo de efetuar o levantamento dos doentes que iriam receber quimioterapia na semana seguinte.

4.3. PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS NÃO ESTÉREIS

A prescrição e preparação de medicamentos manipulados são regulamentadas pelo decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril e as boas práticas da preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar são reguladas pela portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho (13).

O laboratório das preparações não estéreis está sediado numa sala isolada no setor de farmacotecnia. As preparações não estéreis habituais incluem pomadas, soluções, suspensões para administração oral pediátrica, soluções de aplicação tópica e diagnóstico e preparações de formol 10% para conservação.

O material utilizado na manipulação está distribuído por dois armários: um com material destinado à manipulação de preparações para uso interno (cor verde) e outro com material destinado à manipulação de preparações para uso externo (cor vermelha). Esta estratégia visa evitar contaminações cruzadas, garantindo uma maior qualidade do manipulado e segurança ao doente. Como medida de garantia da qualidade, todas as matérias-primas, aquando da sua aquisição, têm de ser acompanhadas do seu boletim de análise, sendo esta informação validada e arquivada.

A prescrição médica ou a requisição por parte dos enfermeiros (ambas validadas pelo farmacêutico) são o passo inicial do processo da preparação dos manipulados não estéreis. Durante o estágio colaborei na realização de uma solução de prata coloidal, uma pomada de cinchocaína e nitroglicerina (utilizada no tratamento de hemorróidas) e ainda cápsulas de rifampicina, etambutol, pirazinamida e isoniazida com doses ajustadas ao peso do doente (utilizada na terapia antituberculosa).

Depois da receção da requisição é criada uma guia com base na prescrição, seleciona-se o manipulado rececionado e cria-se a guia de produção. Nesta consta o serviço requisitante, número de processo do doente, médico prescriptor e posologia (se aplicável); confirma-se a quantidade a preparar, seleciona-se o armazém de saída das matérias-primas (se aplicável); introduz-se o lote e origem do material de acondicionamento, cuja informação se encontra afixada no laboratório. Nas situações em que não existe um pedido efetuado por parte de um serviço, pode-se criar uma guia interna de preparação. Para auxiliar na preparação dos medicamentos manipulados, o manipulador pode consultar os protocolos de preparação dos mesmos, pois estes encontram-se parametrizados e informatizados.

Depois da emissão da guia de preparação é impressa a ficha de preparação e o respetivo rótulo. Na ficha de preparação deverá constar a data de preparação, a designação atribuída à preparação a efetuar, a quantidade a preparar, identificação informática do lote, fórmula

(com todas as matérias-primas utilizadas e respetivas quantidades), material e equipamento, técnica de preparação, ensaios de verificação, material de embalagem, prazo de validade e condições de conservação.

Antes de iniciar a preparação, o manipulador coloca máscara, touca, bata e luvas e certifica-se de que tem junto de si todo o material e matérias-primas necessárias à manipulação. Todos os produtos inflamáveis ou com substâncias voláteis são preparados na *hotte* e, após a preparação do manipulado, é obrigatória a determinação do pH. Nas situações em que não existe valor de referência descrito na bibliografia, deve ser consultado o histórico no registo informático dos valores de pH obtidos para a mesma formulação.

O rótulo do manipulado deverá conter o nome da instituição, identificação dos SF e respetivo contacto, identificação do diretor técnico do serviço, forma farmacêutica, nome genérico, dosagem, composição, quantidade, via de administração (destacada a cor), posologia (destacada a cor), data de preparação, validade (destacada a cor), condições de conservação, número de lote, precauções e cuidados especiais de utilização, identificação do doente (se aplicável), o serviço requisitante e quando aplicável, uma etiqueta de indicação “USO EXTERNO” em fundo vermelho, de acordo com a legislação.

Depois de preparados, todos os medicamentos manipulados e preparações efetuadas no setor de farmacotecnia e destinados a fins laboratoriais, são devidamente identificados com pictogramas referentes ao nível de toxicidade associado à preparação e outras medidas de segurança. No entanto, os pictogramas relativos à elevada toxicidade não são colocados nos manipulados que são dispensados em ambulatório, pois estes poderiam alarmar o doente e levar à não adesão à terapêutica.

Até serem validados pelo farmacêutico, os manipulados são mantidos em quarentena. Neste sentido, cabe ao farmacêutico a validação das matérias-primas e excipientes utilizados e respetivas quantidades; validação de todos os cálculos que tenham sido necessários efetuar; validação dos ensaios de verificação e validação final da preparação efetuada em conformidade com as especificações da mesma. No final, a preparação é aprovada ou rejeitada e as não conformidades detetadas neste processo são um indicador de qualidade. Para finalizar, o farmacêutico arquiva a ficha de preparação devidamente datada e assinada.

Durante o tempo de estágio no setor da farmacotecnia tive ainda a oportunidade de, semanalmente, realizar a conferência de *stocks* de matérias-primas, medicamentos citotóxicos e biológicos, bolsas de nutrição parentérica e respetivos aditivos.

4.4. REEMBALAGEM

No CHCB a reembalagem é efetuada por um TDT da farmácia, sob a supervisão de um farmacêutico. Os SF do CHCB possuem dois equipamentos para reembalagem: um automático

(FDS) e um semiautomático (*Medical Packaging INC, Auto-print™ Unit Dose Packaging Systems (MSAR)*). Para os dois aparelhos referidos anteriormente é necessário desblisterar as formas farmacêuticas orais sólidas das embalagens originais e em nenhum deles é possível a reembalagem de medicamentos termolábeis. Os SF efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos (comprimidos e cápsulas), destinados ao sistema de DDDU e aos doentes em regime de ambulatório.

Os medicamentos dispensados são corretamente embalados e rotulados e o material de reembalamento deve assegurar estanquicidade, proteção mecânica, da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. No rótulo do novo invólucro está inscrita a designação por DCI da substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote e validade do medicamento de origem, dosagem, lote e validade do medicamento reembalado e, caso se trate de uma dose parcial, são ainda identificados com pictogramas de “½” de cor amarela, “2/3” e “3/4” de cor vermelha, “¼” e “1/3” de cor verde, de comprimido.

A máquina automática de reembalagem (FDS) reembala comprimidos inteiros e cápsulas não fotossensíveis. O FDS precisa de ser previamente carregado com os comprimidos e cápsulas a reembalar, sendo o carregamento efetuado em condições de segurança e higiene adequadas e, para isso, o operador usa touca, máscara e luvas. Após o carregamento, introduzem-se no *software* os dados do medicamento (lote, validade, quantidade) e o FDS atribui automaticamente a validade de 6 meses, contados a partir da data do enchimento, exceto se a validade original for inferior a este período, nesse caso atribui a validade original. Para comprovar as informações do medicamento reembalado, as cartonagens originais deste são arquivadas, tornando possível a comparação das informações destas com o relatório diário do carregamento, impresso no final do dia, que contém as informações dos medicamentos reembalados. É da responsabilidade do farmacêutico validar as informações dos medicamentos reembalados e as não conformidades detetadas neste controlo são um indicador de qualidade.

A máquina semi-automática de reembalagem (MSAR) é utilizada para comprimidos fotossensíveis (inteiros, metades, terços e quartos de comprimidos divisíveis), cápsulas e comprimidos de citotóxicos (inteiros) e metades, terços e quartos de comprimidos divisíveis não fotossensíveis (14). À semelhança do que acontece na reembalagem do FDS, a libertação de um lote de reembalagem só ocorre depois desta ser validada pelo farmacêutico. Nesta revalidação, o farmacêutico faz a verificação integral das mangas produzidas, bem como de todos elementos do rótulo.

Nesta área do setor de farmacotecnia tive a oportunidade de auxiliar na validação, cortando e colando a cartonagem dos medicamentos originais no relatório diário do carregamento, do

que foi introduzido no FDS. Além disso, tive também a oportunidade de acompanhar todo o processo de reembalamento tanto do FDS, como do MSAR.

5. FARMÁCIA CLÍNICA

A atividade de um farmacêutico clínico tem como objetivo a promoção e desenvolvimento do uso racional e apropriado dos medicamentos e dispositivos médicos (15). Neste âmbito, o farmacêutico clínico pode dar o seu contributo a outros profissionais de saúde e aos doentes antes, durante ou depois de efetuada a prescrição. São responsabilidades do farmacêutico clínico o auxílio aos outros profissionais de saúde na seleção da terapêutica mais vantajosa para o doente, a formulação e preparação de manipulados, farmacocinética, farmacovigilância, farmacoeconomia, ensaios clínicos, ensino e formação (15).

5.1. ACOMPANHAMENTO DA VISITA CLÍNICA

É cada vez mais importante que a intervenção farmacêutica seja baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis. Para isso, o farmacêutico hospitalar deve integrar equipas multidisciplinares, possibilitando um acompanhamento direto do doente nos serviços e prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros dos serviços (11). É neste âmbito que o farmacêutico integra as equipas que semanalmente efetuam as visitas clínicas aos serviços de Cirurgia 1 e 2, Medicina 1 e 2, Gastrenterologia e UAVC. No serviço de UAVC a visita é não presencial, estando a equipa reunida numa sala e nos restantes serviços a visita é presencial “à cabeceira do doente”. As equipas multidisciplinares são constituídas por médicos, farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas da fala, nutricionistas, entre outros profissionais de saúde. Durante a visita, o farmacêutico faz a revisão de todo o historial clínico do doente, podendo inclusive ser chamado a prestar algum esclarecimento ou emitir algum parecer relativo à medicação dos doentes ou pode ele mesmo sugerir alterações à terapêutica, como por exemplo a passagem de um antibiótico que está a ser administrado por via intravenosa para *per os*. Cabe também ao farmacêutico controlar o tempo de antibioterapia em vigor para cada doente e rever os antibióticos utilizados que são de uso restrito, alertando os médicos para este facto.

Dois dos indicadores de qualidade dos SF são precisamente o número de visitas efetuadas aos serviços e o acompanhamento de terapêuticas em interligação com os SC.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de acompanhar as visitas clínicas a todos os serviços do CHCB em que estas são efetuadas e que já foram mencionados anteriormente.

5.2. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A farmacocinética clínica tem como objetivo o estudo e monitorização da evolução temporal das concentrações de um fármaco no organismo humano, podendo ser utilizada para determinar a dose de fármaco necessária para atingir uma determinada concentração no local de ação (16). Desta forma, a farmacocinética possibilita a individualização posológica e a otimização dos tratamentos farmacológicos de modo a maximizar a eficácia terapêutica com incidência mínima de efeitos adversos (16).

Quando se inicia uma terapêutica com um fármaco passível de ser monitorizado (como a gentamicina ou vancomicina), deve ser avaliada a possibilidade e necessidade da realização da monitorização deste. A proposta de monitorização sérica do fármaco pode ser feita pelo médico ou pelo farmacêutico. Qualquer que seja o profissional de saúde responsável é sempre necessário o preenchimento de um impresso específico para o efeito. Depois disto é estabelecido um horário para a colheita da amostra de acordo com o valor que se pretende monitorizar (vale, pico ou intermédio). Após o processamento da amostra, o farmacêutico interpreta o resultado analítico obtido e, recorrendo ao programa informático *Abbottbase PK System*, determina o melhor regime posológico individualizado para o doente. A determinação do regime posológico individual implica a introdução de dados individuais do doente como idade, peso, altura, sexo, data de início e duração da terapêutica, via de administração, dose, frequência, informação clínica, concentrações séricas do fármaco em questão, quantificação da creatinina sérica, entre outros, que se considerem relevantes (17). Depois da introdução destes dados no programa são estimados os valores de concentrações plasmáticas, segundo o método *bayesiano*, e são calculados os parâmetros farmacocinéticos do doente. O valor teórico é então comparado com a concentração real e o farmacêutico imite o seu parecer relativo à posologia mais adequada para o doente, atendendo ao tipo de infeção, resposta ao tratamento, controlo de creatinina, fatores de risco e evolução clínica do mesmo.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar alguns processos de monitorização de gentamicina e vancomicina.

5.3. FARMACOVIGILÂNCIA

Segundo a Organização Mundial de saúde, a farmacovigilância é a “ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos”. Em Portugal, o INFARMED é a entidade responsável pela farmacovigilância. Para este efeito foi criado um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), que além de promover ações de formação junto dos notificadores e avaliar as notificações de reações adversas a medicamentos, também monitoriza a segurança dos medicamentos e implementa medidas de segurança sempre que necessário

(18). No CHCB, é enviada uma cópia de todas as notificações de RAMs para a Comissão de Farmácia Terapêutica (CFT) para monitorização das reações adversas dentro da instituição.

Qualquer profissional de saúde ou doente pode e deve notificar o INFARMED, caso detete alguma RAM. No CHCB, além do sistema de notificação nacional, foi criado um sistema de farmacovigilância ativa interno, no qual se monitorizam todos os novos fármacos administrados na instituição, medicamentos de alto risco e os sujeitos a monitorização adicional. Todos os doentes que estão a realizar terapias nas quais estão presentes fármacos que se incluem nalgum dos grupos mencionados anteriormente são ativamente seguidos pelo farmacêutico. Nestes casos o farmacêutico dirige-se pessoalmente ao doente, enfermeiro ou médico para obter informação relativa à resposta do doente à terapêutica instituída. O sistema interno de farmacovigilância ativa visa sobretudo tentar combater a baixa taxa de notificação de RAMs. O ideal seria notificar todas as RAMs, mas a sua difícil deteção dificulta esta tarefa, por isso no CHCB dá-se especial importância à notificação de RAMs graves, não descritas e aumento da frequência das já descritas. A notificação de RAMs graves não descritas é uma responsabilidade dos profissionais de saúde.

5.4. ENSAIOS CLÍNICOS

Outra atividade em que o farmacêutico clínico tem um papel crucial é a participação em ensaios clínicos e estes são regulamentados pelo decreto-lei nº21/2014 de 16 de abril (19).

A gestão de toda a regulamentação e medicação dos ensaios clínicos que decorrem no CHCB é da responsabilidade de dois farmacêuticos, estando estes responsáveis pela receção, armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais, à exceção do medicamento experimental se tratar de um medicamento de urgência, em que, neste caso, todos os farmacêuticos devem participar na sua dispensa.

Os farmacêuticos responsáveis pelos ensaios clínicos devem participar em todas as reuniões com os promotores dos diversos ensaios e organizar toda a documentação relativa aos mesmos, tanto a fornecida pelo promotor como toda a documentação relativa aos procedimentos internos implementados pelos SF. A gestão dos *stocks* dos medicamentos experimentais (receção, dispensa e devolução ao promotor), a manutenção de todos os registos associados a estes medicamentos (dispensa, lotes, stock, prazos de validade, devoluções e inutilizações) e, ainda, os registos de temperatura nos locais de armazenamento dos medicamentos experimentais estão também a cargo do farmacêutico.

Para iniciar um ensaio clínico é necessária a obtenção de autorização prévia do INFARMED, da Comissão de Ética para a Investigação Clínica e da Comissão Nacional de Proteção de Dados. Depois de obtida a aprovação, o promotor reúne com os farmacêuticos envolvidos e disponibiliza-lhes toda a informação e documentação necessária relativa aos procedimentos a efetuar durante o ensaio clínico.

Relativamente ao armazenamento dos medicamentos experimentais, os que não requerem refrigeração são armazenados num armário específico para o efeito, localizado no armazém geral e os que necessitam de refrigeração são armazenados num frigorífico localizado no gabinete de ensaios clínicos. É de notar que todos os armários e frigoríficos em que se encontra armazenada a medicação experimental estão fechados à chave e a documentação está também num local com acesso restrito.

Durante a dispensa, o farmacêutico deve prestar o aconselhamento necessário ao doente, fornecendo-lhe informação oral e escrita sobre o ensaio clínico e com indicações claras e concisas sobre o bom e correto uso do medicamento. O farmacêutico adverte ainda o doente sobre a obrigatoriedade de devolução aos SF dos medicamentos que não foram tomados bem como dos frascos/blisters dos medicamentos utilizados. A quantidade de medicamentos devolvidos permite ao farmacêutico calcular a *compliance* do doente, sendo estes novamente armazenados num armário próprio para o efeito e posteriormente recolhidos pelo promotor.

Internamente, os SF do CHCB também criaram uma série de documentos de preenchimento obrigatório que têm como objetivo registar, controlar e gerir de forma mais eficaz os medicamentos inseridos nos ensaios clínicos. Desse conjunto de documentos fazem parte o resumo do ensaio clínico (com todas as informações relevantes para o ensaio), o diário do ensaio clínico, no qual são registadas todas as ocorrências do ensaio, e o registo de *stock* do medicamento experimental em que se regista a data da receção e dispensa de todos os lotes e prazos de validade. Toda a documentação relativa a um ensaio clínico é arquivada durante um período mínimo de 15 anos.

No meu período de estágio, estavam a decorrer 6 ensaios clínicos no CHCB, três no âmbito da cardiologia, um no âmbito da diabetes, um no âmbito da hemato-oncologia e um no âmbito da imuno-oncologia.

5.5. INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

A informação relativa aos medicamentos é atualizada diariamente e o aparecimento de novos medicamentos é também constante. Neste sentido, e face à complexidade dos esquemas terapêuticos, os profissionais de saúde podem ter dúvidas ou simplesmente desconhecer certos dados relacionados com determinada medicação. Assim sendo, cabe ao farmacêutico, como especialista do medicamento, responsabilizar-se pela informação e aconselhamento quer dos profissionais de saúde quer dos doentes, privilegiando sempre o uso correto e racional do medicamento.

Os farmacêuticos dos SF do CHCB têm a preocupação constante em manter os profissionais de saúde da instituição atualizados e, por conseguinte, são os responsáveis máximos pela cedência de informação ativa e passiva sobre os medicamentos.

A informação passiva baseia-se na resposta às questões colocadas por outros profissionais de saúde (médico, enfermeiro, técnico de diagnóstico e terapêutica, etc.) ou doentes, na qual o farmacêutico procura esclarecer dúvidas e resolver problemas relacionados com o uso de medicamentos. De modo semelhante ao registo que é feito para as intervenções farmacêuticas, existe também uma base de dados de registo de informações cedidas pelos farmacêuticos aos profissionais de saúde. Aquando do registo da informação cedida, o farmacêutico regista a questão que foi colocada, a respetiva resposta e fontes bibliográficas consultadas, o profissional de saúde requerente e o farmacêutico responsável pela prestação da informação e, ainda, o tempo de demora de resposta.

Quando questionado, o farmacêutico deve apurar, junto do profissional de saúde, todos os contornos inerentes à questão. Seguidamente deve pesquisar no sistema de registo de informação se essa questão já foi respondida anteriormente. Caso seja uma questão nunca antes colocada, é necessário realizar uma pesquisa em fontes fidedignas e de valor científico certificado, de modo a garantir uma resposta válida e adequada. Se, por outro lado, a questão já tiver sido colocada, basta apenas consultar a resposta que foi dada.

Durante o meu estágio foi-me dada a oportunidade de acompanhar o esclarecimento de uma dúvida relativa ao prazo de estabilidade das insulinas *Lantus®* e *Humalog®* após serem retiradas da refrigeração. Depois de consultar os RCMs dos respetivos medicamentos chegou-se à conclusão de que estas insulinas teriam uma estabilidade de vinte e oito dias após a retirada do frigorífico.

A informação ativa é aquela que é cedida por autoiniciativa dos SF, quando estes detetam necessidades ou interesses específicos de informação sobre os medicamentos. Neste sentido, os SF do CHCB publicaram um “Guia de Injetáveis”, tabelas com informações relevantes sobre medicamentos que estão disponíveis nos locais de atividade dos profissionais de saúde e, ainda, a *Newsletter* dos SF do CHCB com lançamento quadrimestral e que está disponível tanto em formato digital como em papel.

Com vista à promoção da educação e qualificação profissional de todos os colaboradores do CHCB foram implementadas sessões clínicas que se realizam semanalmente à quinta-feira, subordinadas a temas atuais e de relevância transversal a todos os profissionais de saúde. Assim, durante o meu período de estágio tive também possibilidade de assistir em algumas destas sessões clínicas e adicionalmente, foi-me atribuída a tarefa de, a par com outra colega estagiária, atualizar as tabelas de prazos de estabilidade após abertura (quando aplicável) dos medicamentos. Para esta tarefa tive de consultar inúmeras fontes bibliográficas e, quando a informação não estava disponível em fontes confiáveis, tive mesmo de contactar os laboratórios dos medicamentos em questão.

6. PREVENÇÃO DO RISCO ASSOCIADO AO MEDICAMENTO

Sabendo de antemão que não existem por definição medicamentos “seguros”, é imperativo delinear estratégias de minimização dos riscos associados aos mesmos, de modo a controlar e maximizar a relação benefício/risco destes e também diminuir os erros cometidos aquando da preparação e administração da medicação. Neste sentido, os SF do CHCB, numa atitude de antecipação aos erros relacionados com a medicação, criaram um programa interno de prevenção da ocorrência dos mesmos.

O programa de gestão de risco aplicado pelos SF do CHCB é transversal a todas as áreas da farmácia hospitalar, sendo constituído por várias medidas, por exemplo a criação de um guia da medicamentos *look alike, sound alike* (LASA) onde consta uma lista de medicamentos com nome e/ou fonética muito semelhantes. Estes medicamentos são diferenciados uns dos outros através do recurso a letras maiúsculas aplicadas às sílabas que são diferentes em nomes semelhantes (por exemplo cefTAZIdima/CeFOTAxima). Para diferenciar medicamentos com embalagens muito semelhantes adotou-se a estratégia de destacar o nome do princípio ativo com uma cor fluorescente e colocar autocolantes com o sinal de “STOP” junto das prateleiras e gavetas onde esses se encontram armazenados (Figura 17).

Para diferenciar dosagens diferentes do mesmo princípio ativo utiliza-se uma sinalética adaptada do código da estrada, na qual o círculo verde corresponde à dosagem mais baixa, o amarelo à intermédia e o vermelho à mais alta (Figura 17). Para sinalizar medicamentos potencialmente perigosos recorre-se à fixação de autocolantes com o sinal de “Perigo” (Figura 17). Os medicamentos potencialmente perigosos são aqueles que possuem risco aumentado de provocar danos significativos aos doentes em caso de ocorrência de falhas durante a utilização dos mesmos (20). Os erros que ocorrem com esses medicamentos podem não ser os mais frequentes, porém as consequências tendem a ser mais graves, podendo ocasionar lesões permanentes ou à morte (20).



Figura 17. Exemplos da sinalética utilizada no CHCB.

Como já foi referido anteriormente, as formas farmacêuticas orais fracionadas, depois de reembaladas são também marcadas com autocolantes onde está referenciado que porção de comprimido se encontra dentro da embalagem.

Para fármacos injetáveis de diluição obrigatória, como o cloreto de potássio foram adaptados autocolantes com a inscrição “Diluição Obrigatória” de forma a alertar os enfermeiros no momento da administração (Figura 17). Os fármacos injetáveis com diferentes concentrações têm também na sua embalagem autocolantes com a respetiva concentração (20%, 40%, etc).

Na categoria da gestão do risco também se engloba toda a sinalética inerente aos citotóxicos e manipulados referidos anteriormente. Ainda na categoria dos citotóxicos, as prateleiras onde estes são armazenados encontram-se invertidas, de forma a constituírem uma barreira de contenção para minimizar o risco de queda e extravasão dos mesmos.

Por fim, para minimização do risco associado ao medicamento que o doente toma no domicílio, os SF do CHCB criaram o cartão de medicação do CHCB, que compila toda a informação relativa à medicação do doente, com doses, posologias, informações e recomendações importantes.

7. COMISSÕES TÉCNICAS

As comissões técnicas especializadas transversais a todos os hospitais são as responsáveis por assegurar a qualidade dos serviços prestados ao doente. Estes órgãos são estruturas de carácter consultivo que apoiam o CA e, a pedido deste ou por iniciativa própria, nas matérias da sua competência, auxiliam na tomada de decisão. As comissões técnicas especializadas obrigatórias são a Comissão de Controlo de Infecção, a Comissão de Ética para a Saúde, Comissão de Farmácia e Terapêutica e a Comissão da Qualidade e Segurança do doente. De todas as comissões referidas, apenas na Comissão de Controlo de Infecção o farmacêutico é membro integrante como membro consultivo, pois nas restantes é obrigatória a sua presença. Além destas comissões técnicas de carácter obrigatório, podem existir outras de carácter facultativo, como a Comissão de Enfermagem, a Comissão Médica, a Comissão de Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, a Comissão de Antibióticos, a Comissão de Nutrição, entre outras.

8. CONCLUSÃO

O meu estágio em Farmácia hospitalar foi, sem dúvida, uma experiência desafiante e muito enriquecedora na medida em que me permitiu comunicar com uma equipa de trabalho multidisciplinar e com terapêuticas muito específicas e, alguns casos, muito recentes.

Durante o período de estágio também pude constatar que os Farmacêuticos Hospitalares são, enquanto especialistas do medicamento e gestores da terapêutica, uma mais-valia

fundamental em todo o circuito do medicamento. Assim, o farmacêutico é exímio na execução da missão que lhe foi imputada, certificando-se que o doente correto recebe o medicamento certo, no momento adequado e que este é administrado corretamente.

O privilégio de ter contactado com um serviço tão exigente como os SF do CHCB, que se rege por objetivos e indicadores de qualidade e que todos os dias procura melhorar o seu trabalho, fez com que eu estivesse mais alerta para a necessidade de garantir a qualidade e colocar o melhor de nós próprios em tudo o que fazemos no nosso dia-a-dia, como futura profissional de saúde. Para além disso, e enquanto jovem Farmacêutica, não escondo o orgulho que senti por poder presenciar o papel crucial que os Farmacêuticos desempenham dentro de um hospital e o reconhecimento que os doentes e os restantes profissionais de saúde têm por eles.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar: Ministério da Saúde; Março 2005.
2. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.08, Armazenamento e Distribuição - actividades desenvolvidas; 3ª Edição; Aprovado a 11-10-2013.
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento interno CHCB.PI.FARM.08, Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos; 3ª Edição; Aprovado a 22-10-2013.
4. Programa do medicamento hospitalar, ACSS, Ministério da Saúde.
5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.23, Registo de Intervenções Farmacêuticas; 1ª Edição; Aprovado a 11-10-2013.
6. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento interno CHCB.PI.FARM.04, Dispensa de medicamentos em ambulatório; 4ª Edição; Aprovado a 28-02-2013.
7. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento interno CHCB.PI.FARM.05, Circuito de medicamentos e hemoderivados; 1ª Edição; Aprovado a 22-10-2013.
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento interno CHCB.PI.FARM.26, Circuito de estupefacientes e psicotrópicos; 2ª Edição; Aprovado a 12-04-2011.
9. Decreto-lei nº 15/93 de 22 de janeiro - Regime Jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, pp.227-252, Diário da República, Série I-A, Nº18, Ministério da Saúde, 1993.
10. Celgene, Sociedade Unipessoal, Lda.; Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene; 2009.
11. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos; 9ª Edição; 2006.
12. Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais. 4ª Edição; janeiro 2011.
13. Medicamentos Manipulados; INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; Junho 2005.
14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01, Normas para a Reembalagem de medicamentos orais sólidos; 5ª Edição; Aprovado a 04-07-2012.
15. <http://www.escpweb.org/cms/home>; consultado a 2-06-2015.
16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento interno CHCB.PI.FARM.30, Processo de farmacocinética clínica; 1ª Edição; Aprovado a 22-10-2013.

17. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, E.P.E.; Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.09, Sector de Farmacocinética clínica - Procedimentos para os serviços farmacêuticos; 1ª Edição; Aprovado a 15-11-2013.
18. Portal RAM INFARMED. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp_tc=1396715&wmp_rt=render&requestID=8d30842b-067d-4e86-ae1e-5f10931c105e; consultado a 8-06-2015.
19. Decreto-Lei nº 21/2014 de 16 de abril - Regula a investigação clínica pp.2450-2465, Diário da República, Série I-A, Nº75, Ministério da Saúde, 2014.
20. *Pathways for medication safety; Institute for Safe Medication Practices; 2002.*

ANEXO I - POSTER EXPOSTO NO IV ENCONTRO NACIONAL DE PÓS-GRADUADOS EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, EM AVEIRO E NO X ANNUAL CICS-UBI SYMPOSIUM 2015

Effect of Bisphenol A in the regulation of human umbilical artery contractility

Oliveira N, Feiteiro J, Cairrao E, Verde I

CICS-UBI, Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal.

INTRODUCTION

Bisphenol A (BPA) is an organic compound widely used in plastics industry, paints/lacquers, binding materials, and filling materials. It is also used as an additive for flame-retardants, brake fluids, and thermal papers¹. BPA is primarily used in the manufacture of plastics (~ 3.8 million tons/year), including food container, toys, dental monomers and medical equipment. The BPA exposure differs dramatically depending on lifestyle factors. Adult's blood range is 0.001-0.3 μM .

Some studies suggested that BPA exposure is associated with cardiovascular disease. Moreover, several in vivo animal studies reported that BPA exposure conducts to changes in calcium metabolism, high blood pressure and bradycardia. Furthermore, in vitro studies suggested that BPA is responsible of electrocardiogram changes and ventricular arrhythmias. At the vascular level the data are still inconsistent due to the small amount of studies and vascular functional effect is not clear, although an effect on calcium activated K channels by BPA was suggested. To better know this process, we analyze BPA effects on the human vascular function.



METHODS

Contractility experiments: Human umbilical arteries (HUA) rings without endothelium were placed in organ bath with carbagen-gassed Krebs-bicarbonate solution and then contracted by 5-HT (1 μM) and histamine (10 μM). The effect of different concentrations of BPA (concentration range between 1nM- 100 μM) was analyzed.



Figure 1.

RESULTS

EFFECT OF BPA ON CONTRACTIONS INDUCED BY 5-HT AND HIS IN HUA

Preliminary results showed that BPA did not modify the contractile basal tonus of the HUA. Low concentrations of BPA (1nM and 10nM) did not influence the contractions induced by 5-HT and histamine. However, higher concentrations of BPA (50nM, 100nM, 1 μM , 10 μM and 100 μM) relaxed the contraction induced by 5-HT and histamine.

In the relaxation induced by histamine IC₅₀ value is log -7.21, which gave us a concentration of 61,6nM \pm 0:39. For serotonin we were not able to calculate the IC₅₀, because the E_{max} does not reach the 50% relaxation.

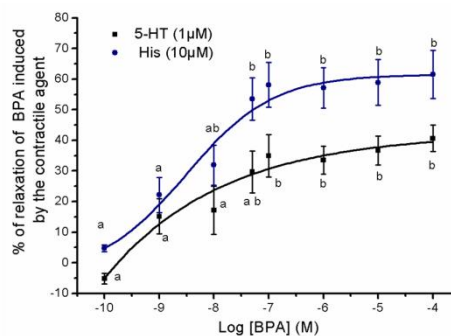


Figure 2. Effect of BPA on contractions induced by (black line) 5-HT (1 μM) and (blue line) histamine (10 μM). The bars represent the mean and the lines the SEM of the number of experiments indicated near the bars. Distinct letters (a, b) indicate significant differences ($P < 0.05$ Kruskal-Wallis One Way Analysis).

CONCLUSIONS

- ✓ Our results demonstrated that lower concentrations of BPA did not have influence on the contractions induced by 5-HT and histamine.
- ✓ Our results demonstrated that higher BPA concentration induce vasorelaxation.
- ✓ BPA has a higher percentage of relaxation on cells contracted by histamine (medium contractile agent) than with 5-HT (major contractile agent).
- ✓ Further experiments will be made in order to find evidence of BPA effect on human umbilical artery smooth muscle cells.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the donor mothers and the Gynaecology-Obstetrics Department staff of "Centro Hospitalar da Cova da Beira" (Covilhã, Portugal) for their disinterested collaboration. We thank the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portugal) for supporting the grant PEst-C/SAU/UI0709/2011 financed by the COMPETE program and the "Programa Operacional Regional do Centro (maisCENTRO)" (CENTRO-07-ST24-FEDER-002015) that financed the fellowship HIB-2-003b.

ANEXO II - ABSTRACT PUBLICADO NA REVISTA CAPTAR



**CAPÍTULO ESPECIAL • IV Encontro Nacional
Pós-Graduação em Ciências Biológicas
Universidade de Aveiro**

volume 6 • número 1 • p 50 - 51

RESUMO

Efeito do Bisfenol A na regulação da contração da artéria umbilical humana

O bisfenol A (BPA) é um composto orgânico largamente utilizado na indústria de plásticos, tintas / vernizes, materiais de conexão e materiais de enchimento. É também utilizado como retardador de chamas, fluidos para travões e papéis térmicos. O BPA é maioritariamente utilizado na produção de plásticos (~ 3,8 milhões de toneladas por ano), incluindo embalagens de alimentos, brinquedos, monómeros odontológicos e equipamentos médicos. A exposição ao BPA varia drasticamente com o estilo de vida de cada indivíduo, sendo que a gama de valores até agora registados, provenientes de amostras de sangue recolhidas a partir de indivíduos adultos, varia de 0,001 M a 3 M.

Alguns estudos sugerem uma correlação entre a exposição ao BPA e o aparecimento de doenças cardiovasculares. Além disso, vários estudos *in vivo* realizados em animais demonstraram que a exposição ao BPA conduz a alterações no metabolismo do cálcio, hipertensão arterial e bradicardia. Estudos *in vitro* sugerem que o BPA é também responsável pelo aparecimento de alterações no eletrocardiograma e arritmias ventriculares. A nível vascular os dados são ainda inconsistentes devido à reduzida quantidade de estudos realizados até agora e, também, devido à falta de clareza quanto ao efeito funcional vascular. No entanto, neste âmbito, foi já sugerido um possível efeito do BPA sobre canais de K dependentes de cálcio.

Nádia Oliveira •
Joana Feiteiro
Elisa Cairão
Ignacio Verde

CICS-UBI, Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

• nadiaoliveira6@gmail.com

ISSN 1647-323X

IV Encontro Nacional de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

O objetivo deste trabalho consistiu em analisar os efeitos do BPA sobre a função vascular humana. Assim, procurou-se averiguar o efeito do BPA nas propriedades contráteis de células musculares vasculares lisas provenientes de artérias umbilicais humanas (HUA). Utilizando técnicas-padrão de banho de órgãos, anéis de HUA sem endotélio, foram contraídos através da adição de 5-HT (1 μ M) e histamina (10 μ M), sendo posteriormente analisado o efeito de diferentes concentrações de BPA (1 nM- 100 μ M). Os resultados preliminares mostraram que o BPA não alterou o tônus basal contrátil do HUA. Baixas concentrações de BPA (1 nM e 10 nM) não influenciaram as contrações induzidas por 5-HT e histamina. No entanto, concentrações mais elevadas de BPA (50 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M e 100 μ M) diminuíram a contração induzida por 5-HT e histamina. Em resumo, os nossos resultados demonstraram que, a concentrações mais elevadas, o BPA induz a vasodilatação.



PALAVRAS-CHAVE: artéria umbilical humana, Bisfenol A, vasodilatação

ANEXO III - APRESENTAÇÃO ORAL LEVADA A CABO NO I CONGRESS IN HEALTH SCIENCES RESEARCH

Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Centre

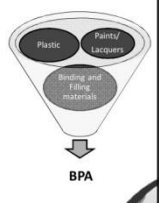
Effect of Bisphenol A in the regulation of human umbilical artery contractility.

Nádia Oliveira, Helena Marcelino, Joana Feiteiro, Elisa Cairrão, Ignácio Verde

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Covilhã - Portugal

Introduction

- ✓ Bisphenol A (BPA, CAS# 80-05-7), was first synthesized by Russian chemist Alexander Dianin (1891).
- ✓ BPA is primarily used in the manufacture of plastics (3.8 million tons/year), including food container, toys, dental monomers and medical equipment.
- ✓ It is also used as an additive for flame-retardants, brake fluids, and thermal papers'.
- ✓ The BPA exposure differs dramatically depending on lifestyle factors. Adult's blood range can reach micromolar concentrations.



Introduction

- ✓ There is a strong evidence that shows that BPA may affect fetal and neonatal development, reproductive function, metabolism and carcinogenesis.
- ✓ Some studies suggested that BPA exposure is associated with cardiovascular disease:
 1. Arrhythmia → BPA rapidly disrupts cell Ca^{2+} homeostasis by two pathways:
 - a) activation of PLC and production of inositol trisphosphate (IP_3)
 - b) PKA activation and phosphorylation of Ryanodine Receptors (RyR). (Xiaoqian Gao et al., 2013)
 2. High blood pressure → A positive association between hypertension and higher levels of urinary BPA concentrations was found in humans. (Shankar A. and Teppala S, 2011)
 3. Bradycardia, electrocardiogram exchanges, angina, heart attack and coronary and peripheral arterial disease. (Steven G. Chrysant, 2015)


Introduction

- ✓ BPA is an endocrine-disrupting chemical and has been shown to have an affinity for the nuclear estrogen receptors alpha and beta.
- ✓ BPA also induces non genomic effects, namely by interfering with membrane channels:
 1. BPA increases the activity of voltage-dependent potassium channels (BK_{Ca}); (Shinichi Asano et al. 2010)
 2. At nanomolar concentrations, BPA inhibits T-type calcium channels without affecting voltage dependence and kinetics, however micromolar concentrations accelerated kinetics of current decay. (Pavlovicová Michaela et al., 2013)

Objectives

The main objectives were:


- ✓ To analyze BPA effects on the human vascular function;
- ✓ To investigate the effect of BPA on the expression of different protein involved in the contractile activity.

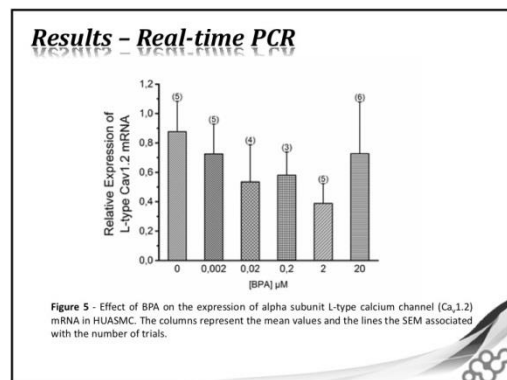
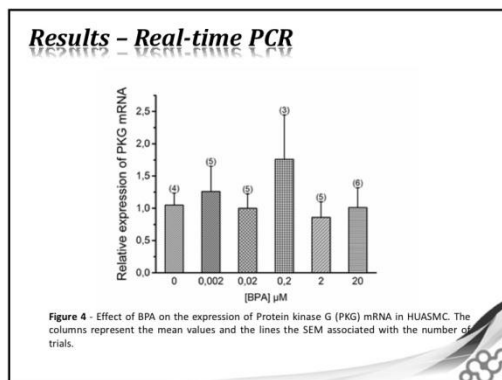
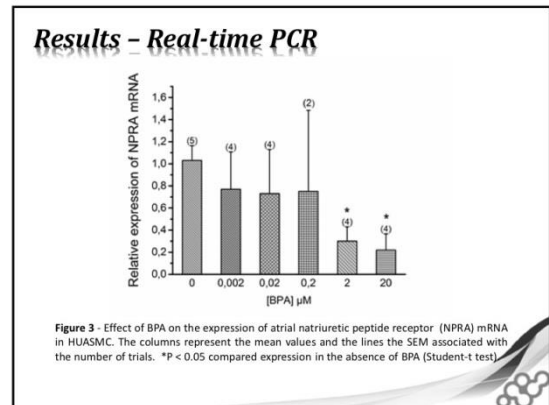
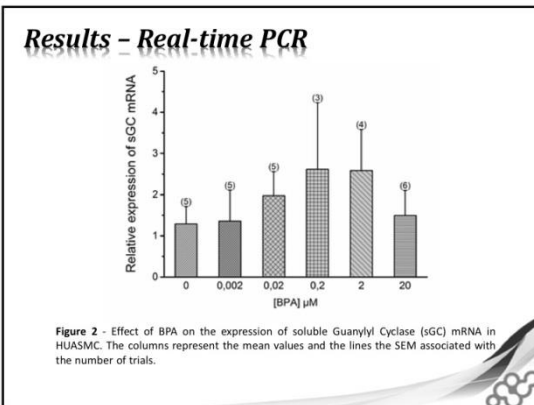
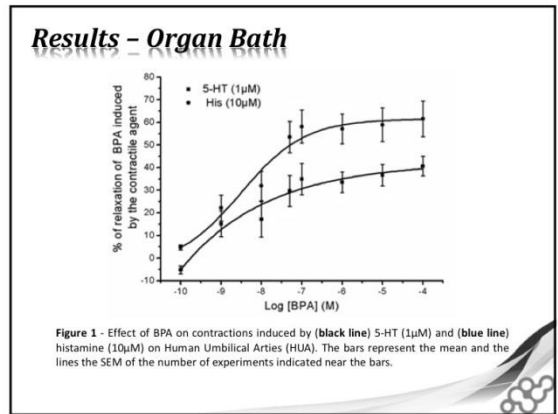
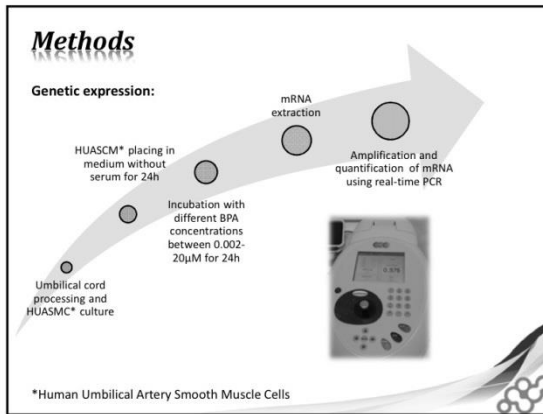


Methods

Contractility:

- 1st • Extraction of the arteries from the umbilical cord
- 2nd • Removal of the endothelium
- 3rd • Contraction (organ bath): analysis of BPA effect on contractions induced by 5-HT and histamine





Results – Real-time PCR

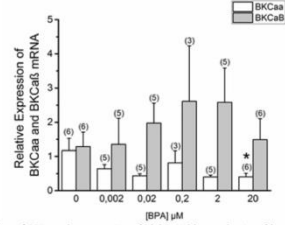


Figure 6 - Effect of BPA on the expression of alpha and beta subunits of large conductance calcium-activated potassium channels (BK α and BK β , respectively) mRNA in HUASMC. The columns represent the mean values and the lines the SEM associated with the number of trials. * P<0.05, One-way ANOVA with Dunnett's post hoc test.

Results – Real-time PCR

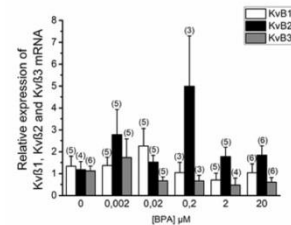


Figure 7 - Effect of BPA on the expression of beta1, beta2 and beta3 subunits of voltage-dependent potassium channels (Kv β 1, Kv β 2 and Kv β 3, respectively) mRNA in HUASMC. The columns represent the mean values and the lines the SEM associated with the number of trials.

Results – Real-time PCR

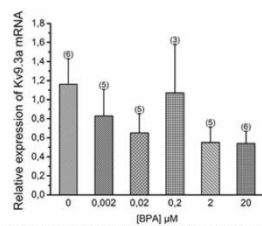


Figure 8 - Effect of BPA on the expression of alpha9.3 subunit voltage-dependent potassium channels (Kv α 9.3) mRNA in HUASMC. The columns represent the mean values and the lines the SEM associated with the number of trials.

Conclusions

- ✓ BPA induces a rapid effect consisting in **vasorelaxation**.
- ✓ BPA decreased the expression of alpha subunit of BKCa and NPRA \rightarrow BPA **have genomic effects** that can contribute to modify the contractile vascular response of human umbilical artery.
- ✓ In future perspectives, we will study the effect of long-term of BPA exposure on contractility, by submitting the HUA to different concentrations of BPA for 24h.
- ✓ Further experiments are necessary to analyse the effect of BPA on genetic expression of other proteins involved in the regulation of vascular contractility

**Thank you all
for your attention!**

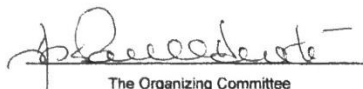


ANEXO IV - CERTIFICADO DE COMUNICAÇÃO ORAL DO I CONGRESS IN
HEALTH SCIENCES RESEARCH

ANNUAL
X CICS-UBI
SYMPOSIUM 2015

CERTIFICATE

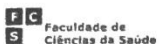
I herewith certify that Nádia Oliveira presented a
poster in the X Annual CICS-UBI Symposium, wich was held in Covilhã, the 6th and 7th
July 2015.



The Organizing Committee



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Covilhã - Portugal



Faculdade de
Ciências da Saúde



Centro de Investigação em Ciências da Saúde
Health Sciences Research Center

ANEXO V - DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À PREPARAÇÃO DO MANIPULADO VETERINÁRIO POMADA DE CICLOSPORINA A 3%

medicalvet
medicina veterinária

4 Ciclosporina pomada oftálmica 3%

3 OUT 2014

medicalvet
Dra. Ana Lages
Ced. 1984
Tel: 275 776 495 / 968 578 814

Rua Cidade da Covilhã, Lote 1 - RC Esq. 6230-346 Fundão
Tel: 275 776 495 / TM 968 578 814
medicalvet.fundao@gmail.com • www.medicalveterinaria.com
http://www.facebook.com/medicalvetfundao

Gmail - LEF Pomada de Ciclosporina- VET (F. Avenida) Página 1 de 6

Gmail
farmacia avenida avenida <favenida.fundao@gmail.com>

LEF Pomada de Ciclosporina- VET (F. Avenida)
Clarisse Dias <Clarisse.Dias@anf.pt>
Para: "favenida.fundao@gmail.com" <favenida.fundao@gmail.com>
Cc: Cimp <Cimp@anf.pt>
22 de julho de 2014 12:11

Cara Dr.ª Joana

Abaixo se descreve a técnica de preparação adaptada, considerando a preparação de uma pomada (MUV) de ciclosporina a 2%, partindo de cápsulas moles a 100 mg ou da solução oral a 100 mg/ml

Resalva-se que esta preparação não cumpre as especificações da Farmacopeia Portuguesa para as pomadas oftálmicas.

Pomada de Ciclosporina a 2% (m/m) *3% - 10 cápsulas*

NOTA: habitualmente é solicitada uma quantidade de 4 g de pomada; no entanto, recomenda-se que aumente a quantidade a preparar, de modo a agilizar a preparação e minimizar o erro associado

Recipiente a 200g
Recipiente a 200g

Fórmula galénica:

Constituintes	Quantidade
Ciclosporina, cápsulas moles Sandimmun Neoral, 100 mg*	2 cápsulas <i>200mg</i>
ou	ou
Solução Oral Sandimmun Neoral 100 mg/ml*	2 ml
Lanolina anidra**	2 g <i>10g</i>
Vaselina líquida	q.b.
ou	
Azeite refinado(aos farmacêuticos)	

3, 285
100, 100g
50, 50g
de 100g

https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=893420b0cc&view=pt&q=ciclosporina&... 03-02-2015

Gmail - LEF Pomada de Ciclosporina- VET (F. Avenida) Página 2 de 6

ou	
Óleo de ricino	
ou	
Óleo de milho**	
Vaselina branca ou flante**	Obt 10 g

* Cada cápsula mole de Sandimmun Neoral 100 mg contém: 100 mg de etanol + 400 mg de óleo de ricino hidrogenado polioleto 40.

Cada mililitro da Solução Oral Sandimmun Neoral 100 mg/ml contém: 94,7 mg de etanol + 353,7 mg de óleo de ricino hidrogenado polioleto 40.

** Idealmente, tratando-se de uma preparação oftálmica, deveria utilizar a lanolina e a vaselina puríssimas.

A vaselina líquida ou o azeite refinado (uso farmacêutico) ou o óleo de ricino ou o óleo de milho, apenas devem ser adicionados se por agitação do conteúdo das cápsulas não se formar uma dispersão homogênea.

Condições de manipulação:

Manipular em câmara de fluxo laminar, se possível.

Usar luvas, máscara e óculos de proteção, de modo a minimizar a contaminação cruzada;

Limpar as superfícies da área de manipulação com etanol a 70°

Consultar a ficha de dados de segurança da ciclosporina (em anexo).

Técnica de preparação (manual):

1. Retirar o conteúdo das cápsulas* ou medir 2 ml da Solução Oral Sandimmun Neoral 100 mg/ml, para recipiente previamente lavado.

* Habitualmente, este procedimento para retirar o conteúdo das cápsulas moles apenas permite obter cerca 95% do conteúdo.

a) Furar o topo da cápsula com a agulha de uma seringa, de modo a criar um pequeno orifício que permite a saída de ar;

b) com outra seringa, introduzir a agulha no fundo da cápsula até próximo do topo;

c) extrair o líquido, movendo para trás o êmbolo da seringa, parando durante cerca de 5 segundos cada vez que se formar uma bolha de ar no interior da seringa, continuando a puxar o êmbolo após a pausa.

2. Caso utilize as cápsulas*, adicionar a quantidade mínima de vaselina líquida (ou outro dos excipientes oleosos propostos) de modo a formar uma dispersão homogênea/apenas se apenas por agitação do conteúdo das cápsulas não se formar uma dispersão homogênea).

4. Adicionar a lanolina anidra.

5. Verificar por pesagem a quantidade e adicionar de vaselina flante, de modo a completar a massa de 10 g;

6. Completar a massa de 10 g com vaselina flante;

7. Agitar durante 40-50 seg. na velocidade apropriada para preparação de pomadas (faça intervalos entre os ciclos de agitação de modo a evitar o sobreaquecimento dos constituintes; agitar durante 4 a 5 ciclos ou até obtenção de pomada homogênea);

https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=893420b0cc&view=pt&q=ciclosporina&... 03-02-2015

Gmail - LEF Pomada de Ciclosporina- VET (F. Avenida) Página 3 de 6

2. Caso utilize as cápsulas*, adicionar a quantidade mínima de vaselina líquida (ou outro dos excipientes oleosos propostos) de modo a formar uma dispersão homogênea/apenas se apenas por agitação do conteúdo das cápsulas não se formar uma dispersão homogênea).

3. Adicionar a lanolina anidra.

4. Verificar por pesagem a quantidade e adicionar de vaselina flante, de modo a completar a massa de 10 g;

5. Completar a massa de 10 g com vaselina flante;

6. Espalhar até obtenção de pomada homogênea;

7. Proceder ao controlo de qualidade (ver Formulário Galénico Português, Cap. 3.1. Ponto 7 ou consultar abaixo "Outros esclarecimentos");

8. Embalar e rotular.

Técnica de preparação (homogeneizador mecânico):

1. Retirar o conteúdo das cápsulas* ou medir 2 ml da Solução Oral Sandimmun Neoral 100 mg/ml, para recipiente do homogeneizador previamente lavado.

* Habitualmente, este procedimento para retirar o conteúdo das cápsulas moles apenas permite obter cerca 95% do conteúdo.

a) furar o topo da cápsula com a agulha de uma seringa, de modo a criar um pequeno orifício que permite a saída de ar;

b) com outra seringa, introduzir a agulha no fundo da cápsula até próximo do topo;

c) extrair o líquido, movendo para trás o êmbolo da seringa, parando durante cerca de 5 segundos cada vez que se formar uma bolha de ar no interior da seringa, continuando a puxar o êmbolo após a pausa.

2. Caso utilize as cápsulas*, adicionar a quantidade mínima de vaselina líquida (ou outro dos excipientes oleosos propostos) de modo a formar uma dispersão homogênea/apenas se apenas por agitação do conteúdo das cápsulas não se formar uma dispersão homogênea);

4. Adicionar a lanolina anidra.

5. Verificar por pesagem a quantidade e adicionar de vaselina flante, de modo a completar a massa de 10 g;

6. Completar a massa de 10 g com vaselina flante;

7. Agitar durante 40-50 seg. na velocidade apropriada para preparação de pomadas (faça intervalos entre os ciclos de agitação de modo a evitar o sobreaquecimento dos constituintes; agitar durante 4 a 5 ciclos ou até obtenção de pomada homogênea);

https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=893420b0cc&view=pt&q=ciclosporina&... 03-02-2015

[illegible][illegible]

ANEXO VI - CARTAZ DE DIVULGAÇÃO DO RASTREIO DE DIABETES MELLITUS

FARMÁCIA AVENIDA

O que é a Diabetes?

A Diabetes é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz.

Principais Sintomas:



Rastreio Gratuito Diabetes



Farmácia Avenida — Propriedade e Dir. Técnica Dr.ª Anabela Rodrigues

Av. Da Liberdade, 60 r/c Esq. 6230 - 398 Fundão

Telefone: 275752209

ANEXO VII - APRESENTAÇÃO SOBRE A DIABETES MELLITUS

A Diabetes

Farmácia Avenida
Propriedade e Dir. Técnica Dr.ª Anabela Rodrigues
Av. Da Liberdade, 60 H. Esq. 6230 - 398 Fundão
Telefone: 275752209

O que é a Diabetes?

- Diabetes tipo 1 e tipo 2 são as formas mais comuns da doença, mas também existem outros tipos, tais como a diabetes gestacional.
- Estima-se que a Diabetes atinja mais de 380 milhões de pessoas em todo o mundo e a OMS prevê que, em 2030, esse número duplique.

Factores de risco para a Diabetes

- A Diabetes pode atingir qualquer pessoa, em qualquer idade, no entanto, há certos factores que podem potenciar o aparecimento da doença.

Modificáveis

- Obesidade
- Hipertensão Arterial
- Privação de Sono
- Sedentarismo
- Tabagismo

Não Modificáveis

- Doenças do Pâncreas
- Doenças Endócrinas
- História Familiar (Genética)

MATH PROBLEM
John has 32 candy bars, he eats 28. What does he have now?
Diabetes! John has diabetes!
somecards

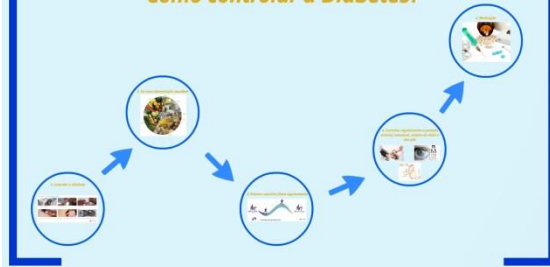
Sinais e Sintomas da Diabetes

É possível ter uma vida normal tendo Diabetes!

É possível ter uma vida normal tendo Diabetes?

Consequências da Diabetes

Como controlar a Diabetes?



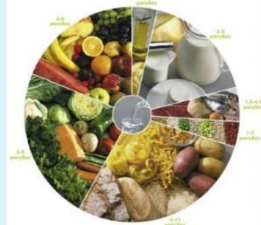
Prezi

1. Controlar a Glicemia



Prezi

2. Ter uma alimentação saudável



Prezi

3. Praticar exercício físico regularmente



Prezi

4. Controlar regularmente a pressão arterial, colesterol, estado da visão e dos pés



Prezi

5. Medicação



Prezi

E agora...
Dúvidas?


KEEP
CALM
AND
ASK YOUR
PHARMACIST

Prezi

ANEXO VIII - CASO CLÍNICO NÚMERO 1

Durante a minha sexta semana de estágio, no dia 23 de fevereiro de 2015, chegou uma senhora de meia-idade, proveniente de uma aldeia nos arredores do Fundão, que trazia consigo 6 receitas para aviar. Duas das receitas eram da senhora em questão, duas pertenciam à sua tia e as outras duas à sua vizinha. Quando se aproxima de mim, a senhora colocou as receitas em cima do balcão e disse-me “Quero levar tudo”. Ao olhar para as receitas constatei que pertenciam a pessoas diferentes e, por isso, depois de reunir todos os medicamentos, anotei nas caixas a posologia e algumas indicações específicas para os mesmos. Dada a minha inexperiência e para evitar cometer erros demorei bastante tempo a confirmar que estava dispensar os medicamentos corretos. Após a verificação de que estava tudo conforme, comecei a separar os medicamentos por sacos, sendo que cada saco continha a medicação de uma pessoa. Ao ver-me fazer isto a senhora afirmou que “podia ir tudo junto que depois em casa ela separava a medicação”. Insisti com a senhora para que os medicamentos fossem separados para evitar trocas nos medicamentos e a senhora acedeu. Depois disto perguntei à senhora se pretendia colocar número de contribuinte na fatura, ao que a senhora respondeu que não, pois não tinha consigo o cartão de cidadão dela, nem o de nenhuma das outras pessoas envolvidas, pelo que até prescindiu da fatura dos mesmos. Sumariamente, a senhora saiu da farmácia com três sacos individuais de medicamentos, com posologias e informações adicionais importantes devidamente registados.

Passadas quase duas semanas, no dia 4 de março a senhora em questão voltou à farmácia e trazia com ela uma carta redigida pelo médico da sua vizinha, na qual este afirmava que os medicamentos dispensados não tinham sido os prescritos pelo médico. Depois de consultar a receita em questão e de comparar com a carta do médico chegou-se à conclusão que a senhora que tinha ido à farmácia tinha trocado o saco da medicação da sua tia com o da vizinha. A situação piorou quando se chegou à conclusão de que a tia da senhora estaria a fazer uma duplicação diária de paracetamol. Depois disto, eu, a Dra. Anabela e a Dra. Cátia dirigimo-nos de imediato a casa das senhoras para explicar toda a situação e corrigir a medicação que as duas utentes estavam a fazer. As utentes compreenderam o que tinha sucedido e agradeceram de imediato toda a nossa ajuda.

Em suma, a troca dos medicamentos ocorreu porque a utente não quis levar consigo as faturas dos medicamentos e porque eu não coloquei a fatura apenas com o nome das utentes nos sacos das mesmas. A partir desse dia, e com certeza que adotarei esta prática no futuro, coloquei sempre o nome do utente na fatura, mesmo que este me dissesse que não queria fatura.

ANEXO XIX - CASO CLÍNICO NÚMERO 2

No dia 7 de abril de 2015, dirigiu-se a mim um senhor que me pediu um sabonete de glicerina e uma caixa de Benzac® para “acalmar as borbulhas da cara”. Ao olhar para a cara do senhor, não me pareceu que as borbulhas fossem de origem bacteriana, pelo que a utilização do Benzac® não seria apropriada. O gel Benzac® tem na sua constituição peróxido de benzoílo, um potente agente antimicrobiano que destrói a *P. acnes* (bactéria envolvida na patologia da acne).

Como estava com dúvidas sobre qual a melhor decisão a tomar, pedi ajuda à Dra. Cátia, que depois de olhar para o utente concordou comigo e acrescentou que o sabonete de glicerina também não iria ajudar, porque o senhor já tinha a cara muito oleosa. A Dra. Cátia levantou a hipótese do senhor ter desenvolvido uma reação alérgica a algum medicamento que tivesse começado a tomar recentemente ou então a possibilidade de se tratar mesmo de uma patologia dermatológica. A Dra. Cátia optou por me acompanhar no atendimento ao senhor.

Em conversa com senhor perguntei-lhe se ele tinha começado a tomar algum medicamento recentemente, ao que este me respondeu negativamente e acrescentou que apenas tomava varfarina já há alguns anos. Depois perguntei-lhe se alguma vez lhe tinha sido diagnosticada alguma doença de pele, ao que este também respondeu negativamente. Depois de saber que o senhor tomava diariamente varfarina e que não tinha mais nenhum sintoma além das borbulhas na face, tomei as devidas precauções e encaminhei o utente para o médico. Optei por fazê-lo não só pela ausência de sintomas, mas também devido a todas as interações e perigos inerentes à toma de varfarina. No dia seguinte, o utente regressou à farmácia com receita médica que lhe tinha sido dada por um dermatologista. O senhor agradeceu tê-lo encaminhado para o médico e afirmou que lhe tinha sido diagnosticado “um problema de pele”.

ANEXO X - TABELA REFERENTE ÀS BOLSAS DE NUTRIÇÃO PARENTÉRICA PREPARADAS NO DECORRER DO ESTÁDIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Serviço	Tipo de bolsa	Aditivação
Dia 20 de Abril de 2015		
Não foi necessária a preparação de bolsas para nutrição parentérica		
Dia 21 de Abril de 2015		
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1 (x2)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
Dia 22 de Abril de 2015		
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis

Dia 23 de Abril de 2015		
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 24 de Abril de 2015		
Cirurgia 1 (x3)	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1 (x3)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 2 (x2)	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI (x3)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 27 de Abril de 2015		
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos

		Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Gluconato de Zinco
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 28 de Abril de 2015		
Cirurgia 1 (x2)	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Gluconato de Zinco
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina

Serviço	Tipo de bolsa	Aditivação
Dia 20 de Abril de 2015		
Não foi necessária a preparação de bolsas para nutrição parentérica		
Dia 21 de Abril de 2015		
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1 (x2)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
Dia 22 de Abril de 2015		
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 23 de Abril de 2015		
Cirurgia 2	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina

UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 24 de Abril de 2015		
Cirurgia 1 (x3)	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 1 (x3)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Cirurgia 2 (x2)	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Alanina Glutamina
UCI (x3)	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
Dia 27 de Abril de 2015		
UCI	Nuriflex Lipid Especial 1E 1250mL (1195Kcal/10g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis Gluconato de Zinco
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis

Dia 28 de Abril de 2015

Cirurgia 1(x2)	Nuriflex Lipid Peri 1E 1250mL (795Kcal/5.7g Azoto) (PERIFÉRICA)	Oligoelementos
		Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos
		Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
		Gluconato de Zinco
UCI	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos
		Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
		Alanina Glutamina
Cirurgia 1	Nuriflex Lipid Especial 2E 1875mL (1795Kcal/15g Azoto)	Oligoelementos
		Multivitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis
		Alanina Glutamina

ANEXO XI - TABELA REFERENTE ÀS BOLSAS DE NUTRIÇÃO PARENTÉRICA PREPARADAS NO DECORRER DO ESTÁDIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Serviço	Nome do protocolo	Composição do protocolo	Diagnóstico
Dia 20 de Abril de 2015			
Quimioterapia	ECF	<p>Cloreto de Sódio 9mg/mL 1000mL (endovenoso - 2h)</p> <p>Dexametasona 10mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Ondasetrom 8mg (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Cisplatina 84,5mg diluída em 500mL Cloreto de Sódio 9mg/mL e manitol 200mg/mL 250mL (endovenoso - 2h)</p> <p>Cloreto de Sódio 9mg/mL 1000mL e Cloreto de Potássio 20 MEQ e Sulfato de Magnésio 2000mg (endovenoso - 1h)</p> <p>Epirubicina 84,5mg diluída em 100mL Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos)</p> <p>Flurouracilo 338mg diluído em 100mL Cloreto de Sódio 9mg/mL (endovenoso - 15 minutos)</p>	Neoplasia Gástrica
Dia 21 de Abril de 2015			
Hematologia	Azacitidina	<p>Ondasetrom 8mg (oral)</p> <p>Azacitidina 70mg (1minuto)</p>	Síndrome Mielodisplásico
Quimioterapia	Gramont	<p>Ondasetrom 8mg diluído em 100mL cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos)</p> <p>Levofolinato dissodico 182mg diluído em 250mL de cloreto de</p>	Neoplasia Gástrica

		sódio 9mg/mL (30 minutos) Flurouracilo 728mg (3 minutos) Flurouracilo 2184mg diluído em 52,32mL de cloreto de sódio 9mg/mL (48 horas)	
Quimioterapia	5-FU + Isovirin + Bevacizumab	Metoclopramida 10mg Levofolinato dissodico 360mg diluído em 250mL de cloreto de sódio 9mg/mL (30 minutos) Flurouracilo 720mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Bevacisumab 235mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (90 minutos)	Neoplasia do reto Metastizada
Hematologia	R-COP 21 dias	Paracetamol 1000mg Clemastina 2mg Rituximab 700mg diluído em 500mg de cloreto de sódio 9mg/mL (180 minutos) Ondasetrom 8mg Ciclofosfamida 1300mg diluído em 500mL glucose 50mg/mL (180 minutos) Vincristina 2mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (10 minutos) Ranitidina 300mg	Linfoma não Hodgkin
Quimioterapia	CMF-Mama	Dexametasona 5mg (15 minutos) Ondasetrom 8mg (15 minutos) Ciclofosfamida 950mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL	Neoplasia da mama metastizada

			(15 minutos) Metotrexato 60mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos) Flurouracilo 950mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos)	
Hematologia	R-CHOP Dias	21	Paracetamol 1000mg Clemastina 2mg Rituximab 650mg diluído em 500mg de cloreto de sódio 9mg/mL (180 minutos) Ondasetrom 8mg Ciclofosfamida 1295mg diluído em 500mL glucose 50mg/mL (60 minutos) Vincristina 2mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (10 minutos) Ranitidina 300mg Prednisolona 100mg	Linfoma não Hodgkin
Hematologia	Cladribina		Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (20minutos) Cladribina 10mg diluído em 500mL de cloreto de sódio 9mg/mL (120minutos)	Tricoleucemia
Dia 22 deAbril de 2015				
Quimioterapia	Xelox		Capecitabina 1000 mg (oral) Dexametasona 10mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL100mL (15 minutos)	Neoplasia do colón quimioterapia adjuvante

		Ondasetrom 8mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL100mL (15 minutos) Oxaliplatina 189 mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL500mL (120 minutos)	
Pneumologia	Protocolo Carboplatina/Vinorelbina oral	Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia) Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL Dexametasona 10mg Carboplatina 375,69mg diluída em 100mL de glucose 50mg/mL (15 minutos) Vinorelbina 92,4mg (oral)	Carcinoma Epidermóide do pulmão
Hematologia	Azacitidina	Ondasetrom 8mg (oral) Azacitidina 70mg (1minuto)	Síndrome Mielodisplásico
Pneumologia	Vinorelbina oral	Ondasetrom 8mg (oral) Vinorelbina 123,8 mg (oral)	Adenocarcinoma do pulmão
Reumatologia	Metotrexato	Metotrexato 25mg via subcutânea	Artrite Reumatóide
Cirurgia 1	Mitoxantrona	Mitoxantrona 30mg diluída em 35mL de cloreto de sódio 9mg/mL	Neoplasia Maligna do estômago
Pneumologia	Carboplatina/Etopósido	Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia) Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Dexametasona 10mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos)	Carcinoma pulmonar de pequenas células

		Ranitidina 50mg Carboplatina 183,23mg diluída em 50mL de glucose 50mg/mL (15 minutos) Etopósido 161mg diluído em 500mL de cloreto de sódio 9mg/mL (120 minutos)	
Pediatria	Metotrexato	Metotrexato 40mg	Leucemia linfoblástica aguda
Pneumologia	Pemetrexedo/ carboplatina	Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia) Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Dexametasona 10mg Pemetrexedo 860mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Carboplatina 546,2mg diluída em 100mL de glucose 50mg/mL (15 minutos)	Adenocarcinoma primitivo do pulmão
Pneumologia	Pemetrexedo/ carboplatina	Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia) Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Dexametasona 10mg Pemetrexedo 740mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Carboplatina 500,82mg diluída em 100mL de glucose 50mg/mL (15 minutos)	Adenocarcinoma do pulmão estadio IV

minutos)			
Dia 23 de Abril de 2015			
Reumatologia	Metotrexato	Metotrexato 25mg	Artrite Reumatóide
Hematologia	Azacitidina	Ondasetrom 8mg (oral) Azacitidina 70mg (1minuto)	Síndrome Mielodisplásico
Pneumologia	Carboplatina / Etopósido	Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia) Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Dexametasona 10mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Ranitidina 50mg Carboplatina 183,23mg diluída em 50mL de glucose 50mg/mL (15 minutos) Etopósido 161mg diluído em 500mL de cloreto de sódio 9mg/mL (120 minutos)	Carcinoma Pulmonar células pequenas
Hematologia	Cybord	Bortezomib 2,3mg (subcutâneo) Ciclofosfamida 400mg (Oral) Dexametasona 50mg	Mieloma Múltiplo sem menção de remissão
Neurologia	Alglucosidase alfa	Alglucosidase alfa 78mg Cloreto de sódio 250mL	Doença de Pompe
Dia 24 de Abril de 2015			
Pneumologia		Cloreto de sódio 500mL (30 minutos antes de iniciar quimioterapia)	Carcinoma Pulmonar células pequenas

		Ondasetrom 8mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos)	
		Dexametasona 10mg diluído em 100mL de cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos)	
		Ranitidina 50mg	
		Carboplatina 183,23mg diluída em 50mL de glucose 50mg/mL (15 minutos)	
		Etopósido 161mg diluído em 500mL de cloreto de sódio 9mg/mL (120 minutos)	
Urologia		Bacilo Calmette-Guerin 1Unidade diluído em 50mL cloreto de sódio 9mg/mL	Neoplasia da bexiga
Reumatologia		Metotrexato 25mg	Artrite reumatóide
Urologia		Mitomicina 40mg diluído em 40 mL Cloreto de Sódio 9mg/mL	Neoplasia da bexiga
Hematologia	Azacitidina	Ondasetrom 8mg (oral)	Síndrome
		Azacitidina 70mg (1minuto)	Mielodisplásico
Dia 27 de Abril de 2015			
Quimioterapia	FOLFOX 6 Na	Clemastina 2 mg	Neoplasia do reto
		Dexametasona 10mg	metastizada
		Cetuximab 5mg/mL 447,5mg diluído em 1000mL cloreto de sódio 9mg/mL (90 minutos) <i>(feito por mim)</i>	
		Ondasetrom 8mg	
		Atropina 0.25mg	
		Irinotecano 179mg diluído em 500mL glucose 50mg/mL (30 minutos)	

		Levofolinato dissodico 350mg diluído em 250mL cloreto de sódio 9mg/mL <i>(feito por mim)</i> Flurouracilo 700mg Flurouracilo 4000mg diluído em 16mL cloreto de sódio 9mg/mL (durante 48 horas)	
Quimioterapia	CMF-Mama	Dexametasona 5mg (15 minutos) Ondasetrom 8mg (15 minutos) Ciclofosfamida 950mg diluído em 100mL cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Metotrexato 60mg diluído em 100mL cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos) Flurouracilo 950mg diluído em 100mL cloreto de sódio 9mg/mL (15 minutos)	Neoplasia da mama metastizada
Hematologia	Azacitidina 75mg/m2	Ondasetrom 8mg (oral) Azacitidina 70mg (1minuto)	Síndrome Mielodisplásico
Quimioterapia	ECF	Flurouracilo 338mg diluído em 5,4 mL de cloreto de sódio 9mg/mL (504 horas)	Neoplasia Gástrica
Quimioterapia	FOLFOX 6 Na	Dexametasona 10mg (15 minutos) Ondasetrom 8mg (15 minutos) Oxaliplatina 180 mg diluído em 500mL cloreto de sódio 9mg/mL (120 minutos) Levofolinato dissodico 350mg diluído em 250mL cloreto de sódio 9mg/mL <i>(feito por mim)</i> Flurouracilo 700mg	Neoplasia do reto metastizada

		Flurouracilo 4000mg diluído em 12mL cloreto de sódio 9mg/mL (durante 46 horas)	
Quimioterapia	CETUXIMAB/ IRINOTECANO	Clemastina 2 mg Dexametasona 10mg Cetuximab 5mg/mL 407.5mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 1000mL (90 minutos) <i>(feito por mim)</i> Ondasetrom 8mg Atropina 0.25mg Irinotecano 293.4mg diluído em glucose 50mg/mL 500mL (30 minutos)	Neoplasia do reto metastizada
Quimioterapia	Macdonald	Metoclopramida 10mg (15minutos) Levofolinato dissodico 17.2mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 250mL (60 minutos) Flurouracilo 731mg	Neoplasia Gástrica
Quimioterapia	FOLFOX 6 Na	Dexametasona 10mg (15 minutos) Ondasetrom 8mg (15 minutos) Oxaliplatina 130 mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (120 minutos) Levofolinato dissodico 400mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 250mL Flurouracilo 800mg Flurouracilo 4800mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 92mL (durante 46 horas)	Neoplasia do cólon metastizada

Dia 28 de Abril de 2015

Quimioterapia	CMF-Mama	Dexametasona 5mg (15 minutos) Ondasetrom 8mg (15 minutos) Ciclofosfamida 900mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos) Metotrexato 60mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos) Flurouracilo 900mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos)	Neoplasia da mama metastizada
Hematologia	Azacitidina 75mg/m2	Ondasetrom 8mg (oral) Azacitidina 70mg (1minuto)	Síndrome Mielodisplásico
Oftalmologia	Bevacizumab	Bevacizumab 2mg intravitreo	Edema da mácula
Quimioterapia	5-FU + Isovirin + bevacizumab	Metoclopramida 10mg (15minutos) Levofolinato dissodico 360 mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 250mL (30minutos) Flurouracilo 720mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15minutos) Bevacizumab 235 mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL100mL (90 minutos)	Neoplasia do recto metastizada
Quimioterapia	Xelox	Capecitabina 1500 mg (oral) Dexametasona 10mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL100mL (15 minutos) Ondasetrom 8mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL100mL (15 minutos) Oxaliplantina 189 mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL500mL	Neoplasia do cólon

		(120 minutos)	
Quimioterapia	Macdonald	Metoclopramida 10mg (15minutos) Levofolinato dissodico 17.2mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 250mL (60 minutos) Flurouracilo 731mg	Neoplasia Gástrica
Hematologia	R-COP 21 dias	Paracetamol 1000mg (venoso) Clemastina 2mg (venoso) Rituximab 600mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (2.5 horas) Ondasetrom 8mg Ciclofosfamida 1100mg diluído em glucose 50mg/mL 500mL (60 minutos) Vincristina 2mg diluída em cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (10 minutos) Ranitidina 300mg (oral) Prednisolona 100mg (oral)	Leucemia linfóide crônica, sem menção de remissão
Dia 29 de Abril de 2015			
Reumatologia	Metotrexato	Metotrexato 25mg	Artrite Reumatoide
Pediatrics	Metotrexato	Metotrexato 40mg	Leucemia Linfoblástica Aguda
Urologia	Mitomicina-C (mensal)	Mitomicina 40mg diluída em 40mL de Cloreto de Sódio 9mg/mL	Neoplasia da bexiga
Pneumologia	Vinorelbine Oral	Vinorelbina 112.2mg	Adenocarcinoma primitivo do Pulmão

	(60mg/m ²)		
Pneumologia	Vinorelbine Oral (60mg/m ²)	Vinorelbina 107.4mg	Adenocarcinoma do Pulmão - estadio IV
Pneumologia	Carboplatina / Vinorelbina Oral	Cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (30 minutos) Dexametasona 10mg Ondasetrom 8mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 100mL Carboplatina 506,44mG diluída em glucose 50mg/mL 100mL Vinorelbina 102mg (Oral)	Carcinoma epidermóide do pulmão
Quimioterapia	Macdonald	Metoclopramida 10mg (15minutos) Levofolinato dissodico 17.2mg diluído em cloreto de sódio 9mg/mL 250mL (60 minutos) Flurouracilo 731mg	Neoplasia Gástrica
Quimioterapia	Gemcitabina/ Cisplatina (Bexiga- urotélío)	Metoclopramida 10mg (15minutos) Cloreto de Potássio 20MEQ diluído em Cloreto de Sódio 9mg/mL 1000mL (60 minutos) Dexametasona 5mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos) Ondasetrom 8mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (15 minutos) Gemcitabina 1000mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (60 minutos) Cisplatina 100mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (60 minutos)	Neoplasia da Bexiga

		Manitol 200mg/mL 250mL (60 minutos concomitantemente com a cisplatina)	
		Cloreto de sódio 9mg/mL 1000mL e Sulfato de Magnésio 2000mg (60 minutos)	
Pneumologia	Pemetrexedo/ Carboplatina	Cloreto de sódio 9mg/mL 500mL (30 minutos) Dexametasona 10mg Ondasetrom 8mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 100mL Pemetrexedo 840mg diluído em Cloreto de sódio 9mg/mL 100mL (10minutos) Carboplatina 386.33mg diluído em Glucose 50mg/mL 100mL (30 minutos)	Adenocarcinoma Primitivo do Pulmão